

D^R JENNY MALAN

Née le 2 Novembre 1904 à Paris

98

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES AMÉNORRHÉES D'ORIGINE
ENDOCRINIENNE**

PARIS

IMPRESSIONS BLONDEL LA ROUGERY

7, rue Saint-Lazare, 7

1937

Contribution
à l'étude des Aménorrhées
d'origine Endocrinienne

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR LE
D^r Jenny MALAN

Contribution
à l'étude des Aménorrhées
d'origine Endocrinienne

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS
IMPRESSIONS BLONDEL LA ROUGERY
7, Rue Saint-Lazare, 7

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maur. VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CATHALA ... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON ... Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GASTINEL ... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES . Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN ... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD ... Pharmacologie.
 HUGUENIN .. Anatomie pathologique.
 JOANNON ... Hygiène.
 LABBÉ (H.) . Chimie biologique.

MM.

LACOMME ... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .Obstétrique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} LÉVY (J.) Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET .. Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN ... Pathologie médicale.
 OBERLING .. Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIÈVRE .Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE ... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER ... Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH .. Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE ... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET ... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT ... Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN ..		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT . . .	
CHABROL . . .		GATELLIER .	
CHIRAY		HEITZ-BOYER	
DONZELOT ..		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ..	
Pasteur-Vallery-Radot .		VELTER	
SÉZARY			

MM. ECALLE . . .	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT . . .	
LE LORIER .	
LÉVY-SOLAL .	
METZGER . . .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. CHAILLET-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAUDOUIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR STÉVENIN
Médecin de l'Hôpital Nouveau-Beaujon

*qui nous a inspiré ce travail et auprès de qui nous avons toujours trouvé
un accueil si favorable.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEBAT
*qui nous a largement offert l'accès de ses laboratoires de recherches
et de son service de bibliographie.*

A MADAME LE DOCTEUR S. DEJUST-DEFIOL

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. ARTHUS
qui nous ont si précieusement guidée.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

STAGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL

In memoriam.

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOUSSET

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-LOUIS FAURE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Chirurgien de l'Hôpital Broca.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

Membre de l'Académie de Médecine.
Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté de Médecine de Paris.
Accoucheur de la Clinique Tarnier.

MONSIEUR LE DOCTEUR DARRE

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.

MONSIEUR LE DOCTEUR M.-P. WEIL

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

MONSIEUR LE DOCTEUR STÉVENIN

Médecin de l'Hôpital Nouveau-Beaujon.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

EXPOSÉ

Après avoir brièvement rappelé les corrélations entre l'ovaire, le lobe antérieur de l'hypophyse, la surrénale, le thymus, la thyroïde et la participation possible de chacune de ces glandes à l'établissement du syndrome aménorrhée, nous exposons nos recherches personnelles sur cette question.

Notre travail peut se résumer ainsi :

1° Etude physiologique de la valeur réelle du test de la kératinisation chez l'animal.

2° Etude clinique : observations de malades présentant le syndrome aménorrhée et traitées, soit par des hormones isolées, soit par la polyhormonothérapie (extraits totaux, extraits pluriglandulaires).

Nous exposons les faits que nous avons observés, sans les interpréter, nous bornant à apporter quelques documents aux recherches en cours, sur les origines et le traitement de l'aménorrhée.

INTERRELATION DES GLANDES ENDOCRINES

L'ovaire, glande génitale femelle, possède une fonction propre, bien déterminée par les deux hormones qu'elle sécrète: la folliculine et la lutéine.

Les glandes endocrines contribuent à maintenir l'organisme en équilibre. Elles forment chacune partie d'un tout. Chaque glande a sa fonction propre, mais il existe entre elles une corrélation étroite qui fait que, si l'une vient à être supprimée, elle entraîne des désordres chez les autres.

Certaines glandes exercent une action stimulante sur les autres. C'est ainsi que la fonction ovarienne est sous la dépendance de la sécrétion hypophysaire; la sécrétion thyroïdienne est soumise à l'excitation du lobe antérieur de l'hypophyse. Mais, à leur tour, les hormones, excrétées par une glande, peuvent exercer un pouvoir freinateur sur la glande excitante. Telle la folliculine et les gonadostimulines. En outre, certaines hormones ont un effet contraire. Aussi, toutes ces hormones doivent-elles être, entre elles, en équilibre parfait, afin de maintenir l'harmonie de l'organisme.

La rupture de cet équilibre, soit par déficience d'une glande, soit au contraire par sa sécrétion exagérée, produit immédiatement des désordres dans les autres sécrétions: la castration physiologique ou chirurgicale, entraîne, par la suppression de la fonction ovarienne, une augmentation de la sécrétion préhypophysaire et de l'activité thyroïdienne, tout au moins passagèrement.

En clinique, il est rare de rencontrer un syndrome uniglandulaire net; on trouvera plus fréquemment des atteintes pluriglandulaires. Lorsque les signes sont précis, il est aisé de dépister la glande atteinte, mais lorsque les symptômes sont frustes ou complexes — et c'est ce qui arrive fréquemment — le diagnostic devient délicat, d'autant plus que certains signes, l'obésité par exemple, peuvent aussi bien être attribués à l'hypophyse, à la thyroïde, qu'à l'ovaire. De même, l'aménorrhée constitue généralement un symptôme de l'insuffisance ovarienne, mais la déficience ovarienne peut être secondaire à l'atteinte d'une autre glande.

La clinique, en présence de ces incertitudes, s'aide d'un certain nombre d'examen de laboratoire, de tests, permettant de déclarer, en présence d'un syndrome endocrinien, quelle glande est déficiente: métabolisme basal, test du corps thyroïde, épreuve d'ARON, test de l'hypophyse, dosage de la folliculine dans le sang et les urines, test du fonctionnement ovarien, etc.

Nous devons indiquer immédiatement que ce dernier test est particulièrement délicat.

Lorsqu'il s'agit d'une femme enceinte, l'interprétation est facile : on se trouve en présence d'une hyperfolliculinémie et hyperfolliculinurie abondantes, mais en présence d'une aménorrhée, en particulier, l'examen devient difficile à apprécier, les taux de folliculine étant souvent minimes et très variables, suivant l'époque intermenstruelle à laquelle on pratique le dosage.

Dans tous les cas, un seul test biologique ne peut suffire pour permettre d'affirmer un déficit endocrinien : c'est l'ensemble des examens de la Clinique et du Laboratoire qui doit orienter ou préciser le diagnostic. Nous reviendrons sur l'importance thérapeutique de cette conception.

Avant d'aborder le problème de l'aménorrhée, nous rappellerons, en quelques mots, la fonction ovarienne.

Nous essaierons de définir la menstruation et de déterminer ses rapports avec l'ovaire : la menstruation est-elle un reflet exact de cette fonction ?

Pendant la vie sexuelle, le système génital subit des révolutions cycliques, qui se reproduisent avec régularité. Chaque révolution, ou cycle oestrien, comprend quatre phases : le préoestrus, l'oestrus, le post-oestrus, le dioestrus. Ces phases se passent dans l'ovaire et se répercutent sur tout le système génital. Chez l'animal on peut, par des frottis, suivre au niveau de l'épithélium vaginal l'évolution de la muqueuse.

Pendant la période du préoestrus et de l'oestrus, le follicule croît et mûrit. Sur des lames successives, on voit disparaître, peu à peu, les leucocytes auxquels font place de grandes cellules à noyau unique. Les noyaux disparaissent à leur tour, seules demeurent des cellules anucléées, irrégulières de formes; l'épithélium est entièrement kératinisé.

A la fin de l'oestrus, le follicule atteint sa maturité complète;

il va se rompre, laissant échapper l'ovule. On entre alors dans la troisième phase, le post-oestrus, période en laquelle le corps jaune vient remplacer le follicule rompu.

Le vagin reprend, à ce moment, son aspect quiescent; les cellules kératinisées ont disparu. On voit apparaître de petites cellules arrondies, à noyaux multinucléés, qui sont des polynucéaires.

Rapidement, le corps jaune atteint son complet développement et si l'œuf n'a pas été fécondé, il dégénère, remplacé par un nodule fibreux, blanchâtre, le *corpus albicans*.

Le dioestrus est une phase plus ou moins longue, suivant les espèces, pendant laquelle il y a repos sexuel.

Depuis longtemps, déjà, on soupçonnait l'ovaire d'être une glande à sécrétion interne. PRENANT, en 1898, avait émis l'idée que le corps jaune était la glande à sécrétion interne de l'ovaire. En 1900, HALBRON signalait que l'ovaire était l'organe régissant la puberté et les fonctions de l'appareil génital. Mais l'isolement des hormones ovariennes remonte à ces dernières années. En 1923, ALLEN et DOISY parviennent à extraire du liquide folliculaire la folliculine; en 1929, CORNER et W. ALLEN isolent l'hormone du corps jaune.

Ces deux hormones, folliculine et lutéine, ont des rôles différents; alors que la folliculine préside à tous les phénomènes de la vie génitale, la lutéine tient sous sa dépendance les phénomènes de la gestation. La première est l'hormone sexuelle, la seconde l'hormone de gestation.

En 1926, un autre point fut éclairci par la découverte de ZONDEK. Cet auteur montra que les fonctions folliculaires et lutéiniques de l'ovaire étaient conditionnées par une autre glande endocrine, le lobe antérieur de l'hypophyse que ZONDEK désigne sous le nom de : « Moteur des fonctions sexuelles ».

Le lobe antérieur de l'hypophyse secrète deux hormones: l'une, le Prolan A, qui provoquerait la maturation de l'ovisac et activerait la sécrétion folliculaire; l'autre, le Prolan B, qui provoquerait la rupture de l'ovisac préalablement sensibilisé par le Prolan A et qui activerait également le développement du corps jaune et la sécrétion lutéinique.

ARON, cependant, n'admet l'existence que d'une seule hormone préhypophysaire, la gonado-stimuline. Les deux Prolans de ZONDEK

ne seraient autre que cette seule et unique hormone, dont l'action dépend du taux de concentration où elle se trouve dans le milieu interne. A faible dose, elle régirait la maturation folliculaire; à forte dose, elle provoquerait l'atrésie du follicule. Quant à la formation du corps jaune, elle dépendrait des conditions internes, réalisées par l'éclatement du follicule lors de la ponte.

Pendant que le cycle ovarien se déroule, l'endomètre utérin subit une série de transformations qui aboutit à sa chute, entraînant une hémorragie : le flux menstruel.

On a longtemps discuté, — et l'accord n'est pas encore réalisé, — pour déterminer à quel moment précis du cycle oestral se produit la menstruation.

La théorie classique veut que la menstruation soit toujours précédée de la maturation du follicule, de l'ovulation et de la formation du corps jaune. La menstruation se placerait donc entre deux périodes de rut ou d'ovulation. Le corps jaune formé, entraîne l'aspect gravidique de la muqueuse utérine et s'il n'y a pas fécondation, la muqueuse se nécrose, se détruit, en donnant lieu à l'hémorragie menstruelle.

Certains auteurs ont combattu cette théorie. COURRIER, et son élève RAYNAUD, attribuent au follicule le rôle actif dans le déclenchement de la menstruation. Il y a, pour eux, antagonisme entre le follicule et le corps jaune, si bien que le corps jaune persistant, empêche l'hémorragie menstruelle de se produire. Pour ces auteurs, la menstruation devient le résultat d'une nouvelle poussée folliculaire, se greffant sur une muqueuse préalablement sensibilisée par l'extrait lutéinique.

SICKELE avait déjà, depuis plusieurs années, émis l'idée que c'était le follicule et non le corps jaune qui présidait à la menstruation. Les expériences de CORNER et de KLEIN, en 1923, vinrent à l'appui de sa théorie. CORNER prend une guenon et remarque que celle-ci présente une hémorragie cyclique, apparaissant tous les 28 à 30 jours, analogue à celle que l'on trouve chez la femme. Or, à ce moment, il n'y a pas toujours ovulation, mais un ou plusieurs follicules en évolution ou en régression. D'autre part, il constate qu'en injectant aux guenons de l'extrait de corps jaune, il inhibe le flux menstruel.

WESTMANN explique le mécanisme de la menstruation de la façon suivante : des contractions utérines se produisent, stimulées

par l'apparition de la phase folliculaire; ces contractions provoquent des poussées congestives dans les capillaires de la muqueuse, étranglant les troncs vasculaires, intra-pariétaux et la muqueuse finit par tomber, entraînée par le flux menstruel.

KREISS, enfin, prétend que la menstruation est la preuve qu'un cycle a échoué et qu'un autre commence. « Ce qui importe, dit-il, « pour la production d'une menstruation, c'est qu'un cycle ait « échoué et qu'un nouveau commence. La menstruation, qui est « une affaire du stroma et de ses vaisseaux dans le cadre d'une « durée cyclique prédéterminée, est la signature qu'un cycle a « échoué, que cet échec se soit produit dans la phase folliculaire ou « lutéinique. »

Il y a donc, pour cet auteur, entre l'ovaire et le flux menstruel, une muqueuse utérine qui a sa pathologie propre. Et il réfute la théorie de LOESER qui fait de la muqueuse utérine « le miroir reflétant tous les processus hormonaux de l'ovaire ». Pour LOESER, en effet, le critère le plus fidèle de la fonction ovarienne normale est le rythme régulier de la menstruation. La folliculine incite la muqueuse utérine à la prolifération, puis l'hormone du corps jaune détermine, au niveau de la muqueuse, la phase sécrétoire et la désintégration de cette muqueuse proliférée.

Quoiqu'il en soit, l'hémorragie menstruelle provient de l'utérus et celui-ci subit, au cours du cycle sexuel, des modifications qui sont sous la dépendance des deux hormones élaborées au niveau du follicule. La folliculine, d'abord, détermine la congestion et l'hypermotilité de la muqueuse utérine; elle sensibilise ainsi l'endomètre et la lutéine va seulement alors être capable de susciter l'hyperplasie de cet endomètre. Mais l'œuf n'étant pas fécondé, la prolifération progestative cesse avec l'involution du corps jaune et la muqueuse desquame. « La menstruation correspond, comme le dit GAYET, à l'écroulement de l'édifice qui devait permettre la nidation de l'œuf. »

Si les hormones ovariennes jouent un rôle incontestable sur le fonctionnement utérin, les expériences et la clinique tendent à démontrer actuellement que l'utérus exercerait également une action sur le fonctionnement ovarien. D'après les expériences de WATRIN et BRABANT, l'hystérectomie chez la lapine produit, au niveau de l'ovaire, l'atrésie des follicules, avec formation de faux corps jaunes; au bout de trois mois, l'involution des follicules est totale. Des

expériences semblables ont été faites chez la rate par TAKAKURU, MURPHY, CHEVAL, SESSURES. Ces quatre auteurs ont empêché l'atrésie folliculaire en pratiquant des greffes utérines.

Cette activité précise de l'utérus n'a pu encore être déterminée et, dans ce domaine, on en demeure encore aux hypothèses. L'utérus emmagasine-t-il les hormones ovariennes, comme le pensent WINTER et OPITZ et jouerait-il un rôle analogue à celui du foie en régularisant le taux de la folliculine et de la lutéine ? Produit-il une hormone propre ? C'est la théorie d'ANCEL et BOUIN. Il semble, en effet, établi, que l'utérus gravide secrète des hormones dont la source se trouverait, pour les uns dans les villosités choriales, pour les autres — et en particulier KLEIN — dans le complexe placenta-utérus. Quant à l'utérus non gravide, il est difficile d'émettre à son sujet une opinion précise.

L'OVAIRE ET LES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

L'ovaire et l'hypophyse.

Il existe entre l'ovaire et le lobe antérieur de l'hypophyse un rapport étroit. L'hypophyse excite et stimule la fonction ovarienne. Les expériences suivantes le démontrent :

Si on enlève à des animaux impubères le lobe antérieur de l'hypophyse, on constate, au niveau des organes génitaux, que l'utérus reste infantile, ne se développe pas, que les ovaires demeurent petits et ne grossissent plus. Si au contraire, on implante à des animaux impubères des fragments de lobe antérieur, ou qu'on leur injecte du lobe antérieur, comme le font ZONDEK et ASCHHEIM, SMITH et EAGLE en 1927, BROUHA et SIMMONET en 1931, on constate une maturation sexuelle rapide.

L'injection, à des femelles adultes, de lobe antérieur d'hypophyse, provoque une activation de la vie du tractus génital; chez la femelle sénile, un réveil de l'activité sexuelle.

Lorsque l'on prend des animaux castrés et qu'on leur injecte du lobe antérieur, aucun phénomène ne se produit; mais si, auparavant, on a injecté de la folliculine, le résultat devient positif.

KALLAS et MARTIN ont montré que l'ablation de l'ovaire augmente le pouvoir hormonal du lobe antérieur de l'hypophyse, en même temps que les cellules basophiles de ce lobe. Chez des animaux privés d'ovaires, l'injection de folliculine, ne détermine plus les modifications histologiques et fonctionnelles du lobe antérieur.

Nous avons vu que le lobe antérieur de l'hypophyse sécrétait deux hormones, les gonado-stimulines A et B. Celles-ci sont un peu différentes des prolans A et B retrouvés dans les urines des femmes enceintes. (COLLIP, ARON, PHILIPP, ont montré que ces derniers provenaient du placenta).

Avant la puberté, le lobe antérieur sécrète la gonado-stimuline A en beaucoup plus grande quantité que la B. Cette dernière apparaît surtout après la puberté.

La gonado-stimuline A agit sur le follicule, l'amène à maturité et excite la sécrétion folliculaire. Puis, le lobe antérieur met en circulation la gonado-stimuline B qui fait éclater le follicule et préside au développement du corps jaune. A ce moment, on trouve dans le sang, une quantité maximum de folliculine et de lutéine. Ce taux élevé va, par voie réflexe, diminuer la sécrétion de la gonado-stimuline et entraîner ainsi la dégénérescence du corps jaune. Brusquement le taux de la folliculine et de la lutéine s'abaisse à son tour, provoquant au niveau du lobe antérieur une sécrétion abondante de gonado-stimuline A. Le cycle recommence.

Il y a donc balancement entre les sécrétions des deux glandes, elles s'excitent et se freinent mutuellement, la gonado-stimuline excite la sécrétion de la folliculine et cette dernière hormone, en quantité suffisante, freine la sécrétion de la gonado-stimuline, puis, diminuant de quantité à son tour, elle agit sur la sécrétion hypophysaire.

La synergie de ces deux glandes est évidente. Toute lésion de l'une conditionne le dysfonctionnement de l'autre.

L'ovaire et la thyroïde.

La corrélation qui existe entre le lobe antérieur de l'hypophyse et l'ovaire se retrouve également entre la thyroïde et l'ovaire.

On savait depuis longtemps, qu'à la puberté, au moment où la fonction ovarienne s'établit, le corps thyroïde augmente parfois de volume chez la jeune fille. De même, alors que la fonction ovarienne s'éteint, c'est-à-dire à la ménopause, on peut constater, dans certains cas, un hyperfonctionnement thyroïdien.

KREIMER explique la poussée thyroïdienne de la puberté, en disant que la thyroïde hâte le développement, la maturation ovarienne. Une fois celle-ci établie, les hormones ovariennes freineront l'activité thyroïdienne.

A l'époque de la ménopause, les glandes ayant travaillé de concert pendant toute la vie sexuelle de la femme, se trouvent brusquement en déséquilibre, du fait de l'arrêt de l'une d'elles. La thyroïde essayera alors de suppléer à l'ovaire manquant, par un travail exagéré, jusqu'à ce que l'équilibre se rétablisse à nouveau.

De nombreuses expériences ont démontré cette relation entre

la glande thyroïde et l'ovaire. Cliniquement il n'est pas rare, comme l'a constaté Léopold LÉVI, de voir apparaître une hyperthyroïdie chez des femmes présentant une ovarie, hypoovarie ou dysovarie. L. LÉVI estime que les réactions secondaires de la thyroïde sont conditionnées, dans ces cas, par l'évolution des troubles ovariens. Inversement, l'hyperthyroïdie peut entraîner une atrophie génitale.

Mais souvent il existe un parallélisme entre les deux glandes et, une insuffisance thyroïdienne entraînerait une insuffisance ovarienne.

Pour un certain nombre d'auteurs, PARRHON, EPSTEIN, ORNSTEIN, l'antagonisme thyro-ovarien s'exercerait par l'intermédiaire du cholestérol. Les hormones ovariennes présenteraient une relation étroite avec le métabolisme du cholestérol, cette substance étant contenue en grande quantité dans l'ovaire.

Si, en effet, on pratique une thyroïdectomie expérimentale, ou même une thyroïdectomie dans un but thérapeutique chez l'homme, on déclenche une hypercholestérinémie, qui diminue lorsqu'on institue le traitement thyroïdien. Dans la maladie de Basedow, Guy LAROCHE constate une hypocholestérinémie, et MORI et REISS, par des injections d'hormones ovariennes, déterminent le même phénomène.

D'autre part, on sait à l'heure actuelle que le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète une thyro-stimuline qui active la sécrétion thyroïdienne. Entre ces deux glandes existe, comme pour l'ovaire et le lobe antérieur, un rapport d'équilibre tel que si la thyroxine augmente dans le sang, la thyro-stimuline est freinée.

Ceci fut mis en évidence par les expériences d'ARON. Ayant castré de jeunes cobayes, chez lesquels la thyroïde présentait des signes d'activité moindre, il constate une augmentation du taux de la thyro-stimuline et un hyperfonctionnement thyroïdien. Jugeant l'hormone sexuelle capable d'inhiber l'action excitatrice de la thyro-stimuline sur le fonctionnement thyroïdien, il réalisa les expériences suivantes :

Il injecta à des cobayes jeunes un extrait hypophysaire et une même dose de folliculine; une série de témoins ne reçut que de la folliculine; une autre série que de la thyro-stimuline.

Chez les animaux ayant reçu seulement de la folliculine, il n'y a aucune modification de la thyroïde; chez ceux soumis à la thyro-stimuline seule, on trouve une modification structurale de la thy-

roïde ainsi qu'une hyperactivité de cette glande; enfin, chez les animaux auxquels on a injecté les deux substances, on ne trouve aucune modification si les doses s'équilibrent.

D'après l'auteur, 2.000 U. de folliculine contrebalancent l'action de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 de glande fraîche d'hypophyse de bœuf. Ces expériences inspirent à ARON l'hypothèse que la folliculine ou bien inhibe la thyro-stimuline circulant dans le milieu interne, ou bien agit en exerçant sur l'organe réactionnel une action antagoniste.

L'ovaire et la surrénale.

Les relations entre l'ovaire et la surrénale sont encore très mal connues à l'heure actuelle.

Il n'est guère possible de tirer des conclusions nettes de l'expérimentation sur l'animal.

HARTMANN, BROWNE et LOCKWOOD, administrent de l'hormone corticale à des femmes normales et constatent une diminution de la longueur de la période intermenstruelle.

L'injection, sous la peau, de l'hormone corticale, à de jeunes rates est suivie d'une hypotrophie des organes génitaux. (KLEIN.)

Enfin, MARTIN, pratiquant la surrénalectomie chez des rates, vérifie que cette opération entraîne, dans 88 % des cas, une irrégularité du cycle oestral, ou même la suppression totale. Si on implante la substance corticale dans l'ovaire, les animaux survivent parfaitement et la fonction ovarienne reprend.

Chez les animaux adultes, castrés ou non, la surrénalectomie entraîne de profondes modifications au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse et la disparition complète de l'hormone gonadotrope.

MARTIN en tire les conclusions suivantes : l'hormone corticale agit sur l'ovaire par l'intermédiaire du lobe antérieur de l'hypophyse.

La corticale, sous l'influence du lobe antérieur, sécrèterait une gonado-stimuline dont le but serait d'exciter l'ovaire.

MARAÑON dans ses études sur les états intersexuels, insiste sur le syndrome d'exagération fonctionnelle des glandes surrénales à l'époque de la ménopause : tendance à l'obésité, exagération de l'activité et de la robustesse, exubérance particulière du duvet corporel et des poils.

L'ovaire et le thymus.

Le thymus participe à l'évolution génitale.

CALGOLARI, après avoir castré des animaux jeunes, constate la persistance anormale du thymus. UGO-SOLI remarque que la castration entraîne une augmentation de volume du thymus, qui est environ quatre fois plus grand que chez les témoins.

Jean CAMUS et J.-J. GOURNAY en 1923, expérimentant sur le chien thymectomisé, remarquent que sous l'influence d'une alimentation au ris de veau, les organes génitaux atrophiés jusque-là, grossissent et doublent de volume. En maintenant l'animal à ce régime, celui-ci devient capable de féconder plusieurs chiennes.

A. ARTHUS fait ingérer quotidiennement à des rats mâles et femelles quelques gouttes d'un extrait buvable (mélange à parties égales d'extrait thymique et orchitique) :

Au bout de trois semaines, une différence marquée se manifeste entre la croissance des vésicules séminales et des testicules chez les rats mâles traités, comparés à des témoins.

Le poids des testicules de 1.050 mgr. chez les animaux traités, est de 550 mgr. chez les témoins.

Une différence de diamètre et de dimensions entre les cornes utérines et les ovaires s'accuse parallèlement au profit des rates traitées.

L.-G. ROWNTREE, J.-W. CLARKE, A.-M. HANSON, étudiant l'effet de la perthymisation sur des générations de rats constatent, à la deuxième génération une augmentation de la fertilité chez les adultes, et cette action augmente encore sous l'influence du traitement chez les générations suivantes.

Récemment enfin, Fr. KLEIN rapporte que les souris thymectomisées mettent bas plus précocement que les animaux normaux d'une même portée.

Il signale également que chez la femelle, il existe un rapport inversement proportionnel entre la fonction ovarienne et la fonction thymique.

Plus la fonction ovarienne est active, plus le thymus diminue.

DANEFF a démontré qu'en injectant à des mammifères, durant la seconde moitié de la grossesse, avant la délivrance, l'extrait thymique d'enfants prématurés, on obtenait une avance de la délivrance.

Chez les animaux non gravides, ces injections déterminent l'hyperhémie et l'hypertrophie de l'utérus et du tractus génital ainsi qu'une contraction musculaire importante de l'utérus gravide.

Cliniquement, le thymus administré à l'animal jeune accélère sa croissance. L'emploi prolongé de cette opothérapie donne des résultats favorables au cours de syndromes d'obésité dystrophique de la puberté, syndromes accompagnés d'aménorrhée (LEREBOULLET, ODINET).

L'exploration fonctionnelle physique ou biologique du thymus n'est actuellement pas possible. Nous ne possédons aucun moyen de décrire des syndromes d'hyper ou d'hypofonctionnement de cette glande, mais nous pouvons fréquemment soupçonner sa participation.

Les Hormones placentaires.

En 1905, HALBAN mettait en évidence, dans le placenta, une substance d'action analogue à celle de l'extrait ovarien.

En 1927-1929, HOLLEN, DICKENS, BRINGSWORTH, DOODS, GOLDSHAMMER, isolaient la folliculine du placenta, la source de folliculine la plus riche de l'organisme.

Les travaux de COLLIP et ses collaborateurs (1929-1936) marquèrent une étape décisive dans la connaissance hormonale de cette glande.

Le placenta, loin de borner son rôle à « suppléer l'ovaire », inactif pendant la gravidité, jouit d'une individualité propre, possède des fonctions multiples, à tel point que PHILIPPS a pu émettre cette hypothèse : « l'hormone trouvée dans l'urine de femmes gravides est sécrétée, non dans le lobe antérieur de l'hypophyse, mais par le placenta. »

Par une série de solutions, de précipitations à des degrés alcooliques différents, COLLIP put séparer, et même isoler « à l'état de grande pureté », quelques-unes des diverses hormones placentaires.

Nous n'aborderons pas ici les détails des techniques chimiques (COLLIP, BUTENANDT, PHILIPPS, etc.), nous contentant d'examiner chaque hormone, en la caractérisant par ses réactions biologiques. COLLIP a mis en évidence la présence d'au moins quatre hormones du placenta.

a) La folliculine, isolée dès 1928, à partir de cet organe, par DOODS et DICKENS.

La folliculine placentaire, libérée par des extractions répétées à l'éther, à partir d'une solution aqueuse acidifiée par l'acide acétique, donne les réactions biologiques caractéristiques de la folliculine ovarienne.

b) La folliculine placentaire étant isolée, COLLIP sépare une seconde hormone que, dans un mémoire célèbre, il appelle « *Emmenine* », par traitement de l'extrait original (débarrassé de folliculine) à l'alcool à 85 degrés.

Administrée à l'animal de 18 à 21 jours, en petite quantité, l'emmenine provoque l'apparition d'un oestrus, entre le troisième et le cinquième jour.

Mais, contrairement à la folliculine, l'emmenine demeure sans action sur le rat castré.

L'emmenine ne subit pas l'attaque par les sucs digestifs ou leurs ferments. Elle conserve toute son activité si elle est ingérée par *voie buccale*.

c) Une troisième hormone (« hormone-like »), hormone analogue à celle du lobe antérieur de l'hypophyse, provoque l'oestrus chez le rat, en agissant électivement sur le follicule. Ce dernier devient hémorragique, turgescit, en saillie sur l'ovaire, action identique, concluent les auteurs, à celle obtenue en injectant l'extrait d'antéhypophyse.

D'ailleurs, BUTENANDT isole indifféremment l'hormone gonadotrope, en partant de l'urine de femme gravide, ou du placenta,

d) COLLIP signale qu'il étudie l'isolement d'une quatrième hormone gonadotrope.

Alors que les auteurs insistent sur la nécessité de faire agir simultanément la folliculine et l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, il a semblé cliniquement judicieux d'employer une organothérapie contenant à la fois ces deux substances.

FELNER conclut, après expérimentation, que les extraits placentaires s'avèrent nettement plus actifs que l'hormone du lobe antérieur. STECK, utilisant un extrait placentaire de vache, annonce 36 résultats positifs sur 40 aménorrhées primitives ou secondaires traitées.

COLIPP et CAMPBELL présentent, à plusieurs reprises depuis

1930, les actions intéressantes de ces extraits sur les troubles du fonctionnement utéro-ovarien, notamment au cours de l'aménorrhée et de la dysménorrhée.

Les Hormones testiculaires.

FUNCK, HARROW, LEVJA tentèrent les premiers d'isoler l'hormone mâle.

DOODS, GREENWOOD, ALLAN, GALLIMORE obtinrent un produit assez purifié, actif.

FRATTINI et MAINO isolèrent, en 1930, une hormone testiculaire cristallisée.

Cette hormone mâle présente des caractères chimiques très voisins de ceux de la folliculine.

Or, dès 1928, L. BROUHA et H. SIMONNET démontraient que les extraits testiculaires agissent, comme les extraits ovariens, sur le développement du tractus génital femelle : ouverture précoce du vagin, modification (kératinisation de la sécrétion vaginale), hypertrophies des cornes utérines, déclenchement du cycle oestral complet.

SAKAMOTO, WOLF et GIGLINGER, étudiant l'androstérone arrivent à une conclusion analogue « l'hormone mâle cristallisée, injectée à la souris, détermine les mêmes réactions cycliques que celles déclanchées par la folliculine ».

Une série de faits de cet ordre : action positive des hormones femelles sur le mâle et des hormones mâles sur la femelle, présence d'hormones femelles dans les urines de mâle (ZONDECK, SPENCE et SCOVEN, DOLFUS et SÉGUY, etc.), ont amené, théoriquement, à la conception des *hormones ambosexuelles* et, thérapeutiquement, à l'emploi d'opothérapie combinant l'action simultanée des hormones d'origines féminines et masculines.

De l'ambosexualité des Hormones.

« La mise en évidence, par Ch. CHAMPY et ses élèves, d'une série de phénomènes de développement et de comportement liés à la présence des glandes génitales, mais communs à l'un et l'autre

sexe, oblige à remanier complètement les conceptions classiques sur la sexualité » (TUSQUE, *Thèse Paris*, 1935).

Dès 1925, CHAMPY avait exposé la notion d'ambosexualité. Il l'affirma par la suite, à la faveur d'essais de castrations partielles ou totales (principalement chez les oiseaux) et de l'étude précise des réactifs sensibles à leur action.

Testostérone, folliculine, progestine sont des corps chimiquement voisins. On conçoit donc qu'ils exercent une action commune tenant à leurs propriétés communes, en même temps que certaines actions différentielles, tenant à leurs propriétés différentielles.

Les actions communes des deux glandes génitales se manifestent :

a) Chaque fois que le réactif physiologique considéré est assez sensible pour subir l'influence de la quantité d'hormone existant dans le sexe où elle est le moins abondante;

b) Chaque fois que le réactif physiologique subit une influence de la partie des molécules communes aux diverses hormones.

Ces conditions se trouvent remplies dans l'action des glandes génitales sur le plumage des oiseaux et dans de nombreux cas observés chez les mammifères.

La notion dominant actuellement l'étude de la sexualité peut s'exprimer ainsi, selon CHAMPY : « *Il y a plus de différences hormoniques entre un individu pourvu de ses glandes génitales mâles ou femelles et un individu castré, qu'il n'y en a entre le mâle et la femelle.* »

Ces constatations présentent un grand intérêt du point de vue thérapeutique. Elles nous obligent à considérer que « ni l'androstérone, ni la folliculine ne sont particulières au mâle et à la femelle ». (Guy LAROCHE.)

L'hormone spécifique de chaque sexe agissant exclusivement sur les déficiences de la fonction mâle ou de la fonction femelle demeure encore à isoler. Mais l'intervention de la notion d' « ambosexualité » permet, et d'expliquer certains succès des médications dites « paradoxales », celle des extraits testiculaires par exemple, dans certains troubles du rythme utéro-ovarien, et de faire appel, le cas échéant, à ces médications.

L'aménorrhée se définit classiquement par l'absence des règles.

Elle n'est pas une maladie, mais un symptôme, soit isolé, soit noyé au milieu de nombreux autres signes, et traduisant le dysfonctionnement ovarien. Son étiologie est multiple et il faut s'efforcer, en clinique, d'en rechercher la cause, pour pouvoir instituer un traitement approprié. En effet, si elle traduit un dysfonctionnement ovarien, ce n'est pas toujours l'ovaire qui est primitivement atteint; une autre glande par synergie peut influencer la sécrétion ovarienne et, par là même, troubler le fonctionnement de la glande.

En clinique, nous trouverons des aménorrhées relevant d'hypofolliculinie; le cycle de l'ovaire est troublé, la folliculine n'est pas sécrétée en assez grande quantité et la menstruation, de ce fait, ne survient pas.

Mais on peut également observer des aménorrhées provoquées par une hyperfolliculinie. Ce fait paraît, de prime abord, un peu paradoxal et, cependant, nous concevons qu'un excès de sécrétion folliculaire inhibe le fonctionnement du corps jaune, entraînant une déficience en lutéine. Dans ces conditions, la muqueuse utérine ne peut plus se transformer.

Cet excès de folliculine inhibe, en outre, la production d'hormone gonadotrope, surtout la gonado-stimuline B, ce qui a pour effet d'empêcher la formation du corps jaune et la production de la lutéine.

Le dysfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse constitue une cause fréquente d'aménorrhée.

Les troubles hypophysaires sont primitifs et les troubles ovariens n'en sont que la conséquence.

Enfin, dans près d'un tiers des cas, l'aménorrhée relève du dysfonctionnement d'une autre glande endocrine, soit thyroïde, soit surrénale, soit thymus. Les troubles ovariens accompagnent classiquement la maladie de Basedow par exemple, où ils se traduiront, soit par l'aménorrhée, soit par une diminution appréciable des règles.

Ce tableau schématique répond à une réalité clinique. La cause d'une aménorrhée peut, parfois, sembler difficile à dépister. Il faut une série de tâtonnements thérapeutiques pour constater que tel extrait de glande donnée a produit une amélioration nette signant l'étiologie de cette aménorrhée.

LES TESTS

La clinique peut s'aider d'un certain nombre de tests. Nous nous bornerons à citer les plus importants.

Pour évaluer le fonctionnement de la glande thyroïde, le meilleur test est le *métabolisme basal*. On sait que cet examen donne des chiffres constants chez l'individu normal. Il n'est influencé ni par les névropathies, ni par les états vago-sympathiques. Seules la restriction alimentaire permanente de longue durée et la suralimentation prolongée peuvent l'abaisser et l'élever légèrement.

Ces deux causes mises à part, le métabolisme basal constitue un moyen d'examen très précis pour apprécier le dysfonctionnement thyroïdien, à condition qu'il soit déterminé avec toutes les précautions requises.

Deux tests importants sont à notre disposition pour l'hypophyse : la *radiographie de la selle turcique* et la *réaction d'ARON*.

La radiographie de la selle turcique doit toujours être pratiquée lorsqu'on soupçonne une participation de l'hypophyse. Cette selle peut présenter des aspects variés, soit ouverte et agrandie, irrégulière, faisant suspecter une tumeur de la glande, soit au contraire petite. BOKELMANN note l'importance de cette recherche chez les femmes présentant des troubles sexuels et insiste dans l'hypogénitalisme sur l'importance d'un plus grand angle d'écartement et sur la valeur de la diminution de surface, du profil interne de la selle, traduisant ainsi les petites hypophyses.

La *réaction d'ARON* est une méthode histologique basée sur le fait que les hormones préhypophysaires se retrouvent dans les urines. Elle consiste à injecter pendant trois jours de suite à un jeune cobaye 5 cc. d'urines à examiner. On sacrifie l'animal le quatrième jour et on prélève la thyroïde et les ovaires, qu'on examine au microscope. On évalue alors l'action de la thyro-stimuline sur la thyroïde et des gonado-stimulines sur l'ovaire, ces deux principes excitant les glandes correspondantes. Si donc on se trouve en présence d'un hyperpituitarisme, c'est-à-dire d'une sécrétion exagérée de ces stimulines, on observera sur les coupes un

hyperfonctionnement thyroïdien et ovarien, que traduisent des modifications structurales de ces glandes : atrésie de certains follicules de GRAFF au niveau de l'ovaire, épaississement de l'épithélium des vésicules, vacuolisation de la colloïde pour la thyroïde. En cas d'hypopituitarisme, on ne trouvera aucun changement.

Il est évident que tous les degrés peuvent se rencontrer et que cette réaction ne donne pas de précisions absolues. Mais pour celui qui possède une certaine expérience de la lecture des coupes, cet examen apporte des indications utiles sur le fonctionnement hypophysaire.

La fonction surrénalienne s'apprécie par deux tests : l'*ergographe* et le *dosage du glutathion* dans le sang.

L'*ergographe* est un appareil destiné à mesurer la fatigabilité musculaire du sujet que l'on examine. L'étude du travail est enregistrée sur un cylindre. En répétant trois fois l'examen à des intervalles égaux, on obtient trois courbes que l'on compare. Alors que la première courbe se rapproche de celle d'un sujet normal, la deuxième et la troisième montrent un tracé diminué, traduisant la fatigabilité rapide de l'individu.

Le *dosage du glutathion* dans le sang est basé sur le fait que la glande surrénale est l'organe le plus riche en glutathion réduit. Chez l'individu normal, la teneur en glutathion réduit est de 18 à 26 milligrammes pour 100 grammes de sang; chez les individus atteints d'insuffisance surrénale, même légère, ce taux est nettement diminué.

Nous citerons pour mémoire deux tests appréciant le fonctionnement des glandes en général : l'*interférométrie* et l'*endocrinogramme*. La première de ces méthodes comporte un grand nombre d'incertitudes, la seconde est trop récente pour que nous puissions déterminer encore sa réelle valeur.

Le test de l'ovaire est le *dosage de la folliculine dans le sang et dans les urines*. Le dosage dans le sang est délicat, aussi n'est-il pas d'une pratique courante.

Quant au dosage dans les urines, on a proposé plusieurs méthodes. Nous éliminerons les méthodes colorimétriques et spectroscopiques, qui n'ont pu donner de résultats pratiques, pour n'en retenir que deux : la méthode de Bourg et le dosage sur les rates

castrées. La première est basée sur la réaction de ZONDEK. On prend les lapines jeunes, ayant déjà présenté au moins un oestrus et on les castré. Puis on leur injecte par voie intraveineuse 30 à 40 cc. d'urine à 48 heures d'intervalle. Par laparatomie, on regarde ensuite l'état des organes génitaux. L'urine contenant de la folliculine provoque une congestion et une hypertrophie des cornes utérines qui est d'autant plus intense qu'il y a plus de folliculine. Cette méthode, n'aboutit cependant pas à une précision absolue, car on ne peut ainsi doser la quantité exacte de folliculine, ni déceler des doses minimales : la plus faible réaction qui se produise correspond déjà à 20 U.S.

Aussi, emploie-t-on plus volontiers le dosage sur les rates castrées. Après avoir étalonné les rates, de manière à ce qu'elles réagissent pour 1 U.R. de folliculine, on leur injecte par voie sous-cutanée la folliculine extraite de l'urine à examiner. On suit alors, par des prélèvements vaginaux, l'apparition de l'oestrus.

Cette méthode peut donner des renseignements précis, la folliculine peut être exactement dosée en quantité. Mais, elle présente aussi quelques inconvénients : les recherches sont longues, elles réclament de nombreux animaux de laboratoire et les résultats sont parfois aléatoires, les très petites doses étant difficiles à déceler. Chaque animal, bien que sensible à l'injection de folliculine, peut réagir de manière individuelle.

L'élimination de la folliculine n'est pas uniforme pendant le cycle oestrien. Elle varie énormément pendant la période intermenstruelle. Aussi est-il nécessaire, en présence d'une aménorrhée, de faire plusieurs dosages. Quand l'aménorrhée est récente, trois dosages sont suffisants, mais lorsqu'elle est ancienne, on sera obligé d'en pratiquer davantage, afin de pouvoir reconstituer le cycle.

Pour ANTOGNETTI et GÉRIOLA, l'élimination dans les urines de la folliculine s'accroît jusqu'à la moitié de la période intermenstruelle, puis on observe des oscillations et enfin une chute appréciable, soit immédiatement avant les règles, soit avec le flux menstruel. La folliculine atteindrait son maximum au moment de la déhiscence folliculaire. L'élimination se trouve donc à son maximum entre le 12^{me} et le 18^{me} jour des règles.

Un point demeure obscur et discuté, c'est la quantité de folliculine éliminée. Elle semble inconstante et propre à chaque individu.

SIEBKE trouve, pendant le cours du cycle, des chiffres variant entre 250 et 2.000 U.S. REICHELTL accuse 20.000 U.S.; BRANDWEIN enfin note deux types, l'un de 225 U.R., l'autre de 450 à 900 U.R. Le maximum d'élimination le plus fréquemment observé serait entre le 12^{me} et le 18^{me} jour, de 160 U.S. pour BRANDWEIN; de 50 à 80 U.R. pour LIEBKE.

Le corps jaune, qui succède au follicule après dehiscence de l'ovule, sécrète la lutéïne.

Le test de la lutéïne est la production, chez la lapine, d'une hyperplasie de la muqueuse utérine, préparant la nidation de l'œuf.

L'unité-lapin adoptée par les laboratoires américains (CORNER et ALLEN) est la quantité minima qui, divisée en parties égales et administrée pendant cinq jours, produit au 6^{me} jour dans l'utérus des changements comparables à ceux observés au 8^{me} jour de la gestation.

L'unité CLAUBERG, utilisée en Allemagne, est inférieure à l'unité américaine. Elle correspond à 0 milligramme 5 d'hormone cristallisée.

R. COURRIER propose une unité « nidatrice », la plus petite quantité qui permettra, dans des conditions déterminées, la fixation des œufs chez une lapine castrée après la fécondation.

H. PENAU décrit enfin une nouvelle technique pour doser l'hormone sur la lapine impubère : l'unité physiologique correspond à l'activité obtenue par l'injection de 0 mgr. 2 d'hormone lutéale cristallisée à la lapine de 800 grs. sensibilisée par 4 γ de folliculine par jour pendant 6 jours.

APPLICATIONS CLINIQUES DE LA RECHERCHE ET DU DOSAGE DES HORMONES SEXUELLES

Le dosage des hormones sexuelles dans les humeurs est encore d'application trop récente pour qu'il soit possible de déterminer toutes ses possibilités.

Du point de vue du diagnostic, ces méthodes ont déjà permis, soit de mettre en évidence certaines carences hormonales, soit de déceler certains hyperfonctionnements et d'appliquer, dans les cas où ces constatations étaient bien établies, une thérapeutique opportune.

Mais les dosages doivent être rigoureux, répétés dans des conditions identiques et sur un nombre suffisant d'animaux pour éviter les causes d'erreur.

De plus, du point de vue thérapeutique, nous constatons fréquemment que malgré le test indiquant la déficience nette d'une sécrétion hormonale, l'adjonction de cette hormone seule ne suffit pas pour rétablir l'équilibre normal.

Au Congrès de Thérapeutique, Guy LAROCHE et SIMONNET ont présenté un exposé critique de cette question « extrêmement confuse et encore mal définie ».

L'absence ou l'insuffisance d'une sécrétion a pu, en effet, entraîner dans d'autres glandes des lésions secondaires irréversibles et non mesurables dans l'état actuel de nos connaissances.

La réaction de la malade, l'amélioration ou la disparition des troubles, peuvent, seules, imposer le traitement.

A l'opothérapie mono-hormonale, il sera donc indiqué, dans certaines conditions, et malgré l'absence de certains tests, de faire succéder une médication polyhormonale, tantôt en employant simultanément plusieurs hormones isolées, tantôt en faisant appel à un extrait total d'organe contenant plusieurs hormones.

Guy LAROCHE, en terminant, conseille d'adopter les deux règles suivantes :

Lorsqu'existent, chez un malade, des symptômes d'insuffisance glandulaire, rechercher quelle glande semble la plus atteinte. C'est celle dont la correction pourra donner le maximum de résultats, surtout si nous possédons l'hormone active déficiente. Après avoir essayé d'obtenir avec cette hormone le maximum d'effet, on lui adjoindra dans un deuxième temps les hormones des glandes dont les signes d'insuffisance paraissent ne pas avoir été corrigés par l'opothérapie mono-hormonale précédente.

Recherches personnelles. - Etude de la valeur physiologique réelle du test de la kératinisation.

Nous nous sommes proposé de vérifier avec le D^r ARTHUS, dans les laboratoires de recherches organothérapiques de Garches, si l'oestrus obtenu grâce à l'injection de folliculine chez les rates castrées entraînait la production d'un oestrus en tout point comparable à l'oestrus physiologique.

L'insémination d'une rate normale par un rat normal ne se produit qu'au cours de la période d'oestrus, lorsque la femelle présente des cellules vaginales kératinisées, jamais à un autre stade.

Microscopiquement, la kératinisation artificielle produite par la folliculine chez les femelles castrées est absolument impossible à distinguer de l'image microscopique de l'oestrus spontané chez une femelle normale. Mais faut-il, pour cela, admettre que l'on soit en présence de deux phénomènes physiologiques identiques ?

Au lieu de comparer le comportement de rates castrées à celui de femelles normales, nous l'avons comparé à celui de rates chez lesquelles, grâce à un artifice de régime, nous avons supprimé les modifications cycliques de la muqueuse vaginale.

L'observation très prolongée à laquelle ont été soumis certains de nos animaux, nous permet d'affirmer que le lait en poudre dit totalement écrémé, servant à leur alimentation, suffit à entretenir la vie pendant de longs mois, sans perte de poids et notamment sans que l'on n'ait jamais à redouter des accidents de xérophtalmie.

Les rates doivent être soumises au régime de lait écrémé pendant deux semaines au moins pour qu'elles soient continuellement en anoestrus.

Nous avons alors à notre disposition des femelles se comportant comme des sujets physiologiquement castrés. En effet, nous avons vérifié que ces rates ne réagissaient pas à l'extrait de lobe

antérieur de l'hypophyse, comme ne réagissent pas à cette même hormone les rates anatomiquement castrées.

Dans les deux expériences ci-dessous, nous comparerons les rates castrées anatomiquement avec celles castrées physiologiquement.

Expérience I. — Trois femelles castrées, en anoestrus constaté depuis 15 jours, reçoivent chacune une injection de 3 cc. d'une solution huileuse de folliculine cristallisée, dont 1 cc. correspond à 80 U.I. (chaque rate a donc reçu 240 U.I. réparties en trois injections sur 12 heures). Elles présentent toutes trois un oestrus qui se prolonge durant 3 à 6 jours.

Ces femelles reviennent ensuite à l'anoestrus.

Les mâles normaux, dont nous connaissions les facultés reproductives, ont été accouplés avec ces femelles dès le début de l'expérience : il n'y a eu à aucun moment insémination.

Comparativement, quatre femelles, soumises au régime exclusif du lait écrémé depuis un mois, et suivies durant cette période, pendant laquelle une seule a présenté une fois un oestrus spontané, ont reçu dans les mêmes conditions la même dose de folliculine. Toutes les quatre présentent un oestrus qui dure, comme pour les castrées, de 3 à 6 jours.

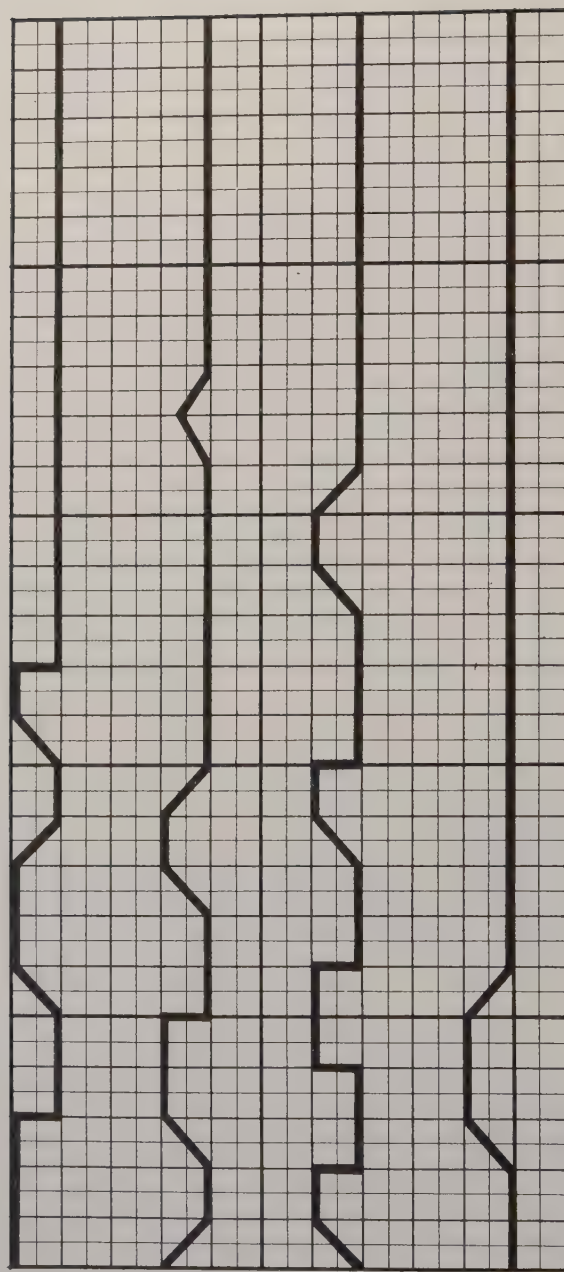
Ces rates redevinrent ensuite négatives, mais au bout de quelques jours, nous avons vu réapparaître l'oestrus, d'abord chez l'une, puis chez les trois autres rates.

Cette alternance d'oestrus et d'anoestrus se maintient pendant un mois. A ce moment, nous avons mis un mâle normal avec ces rates; presque aussitôt, il y eut insémination de deux animaux sur quatre.

Expérience II. — Quatre femelles castrées le 22 octobre 1935, reçoivent chacune le 12 novembre, une injection de 1 U.R. de folliculine en solution huileuse, suivant la technique utilisée dans l'expérience I et présentent un oestrus qui dure de 3 à 5 jours; elles reviennent ensuite à l'anoestrus.

Un mâle ayant été placé dans leur cage, il n'y eut pas insémination.

Le 25 novembre, on injecte à ces rates 5 U.R. de folliculine (donc dose plus forte), dans les mêmes conditions; elles présentent



0

5

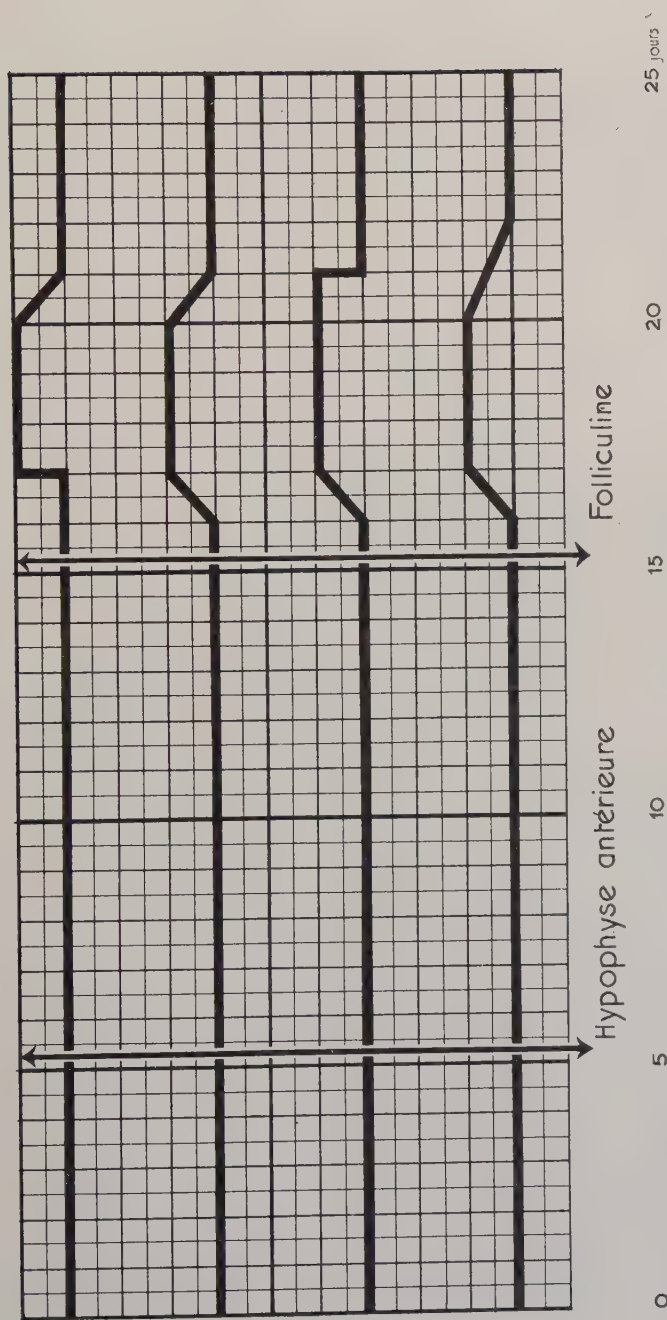
10

15

20

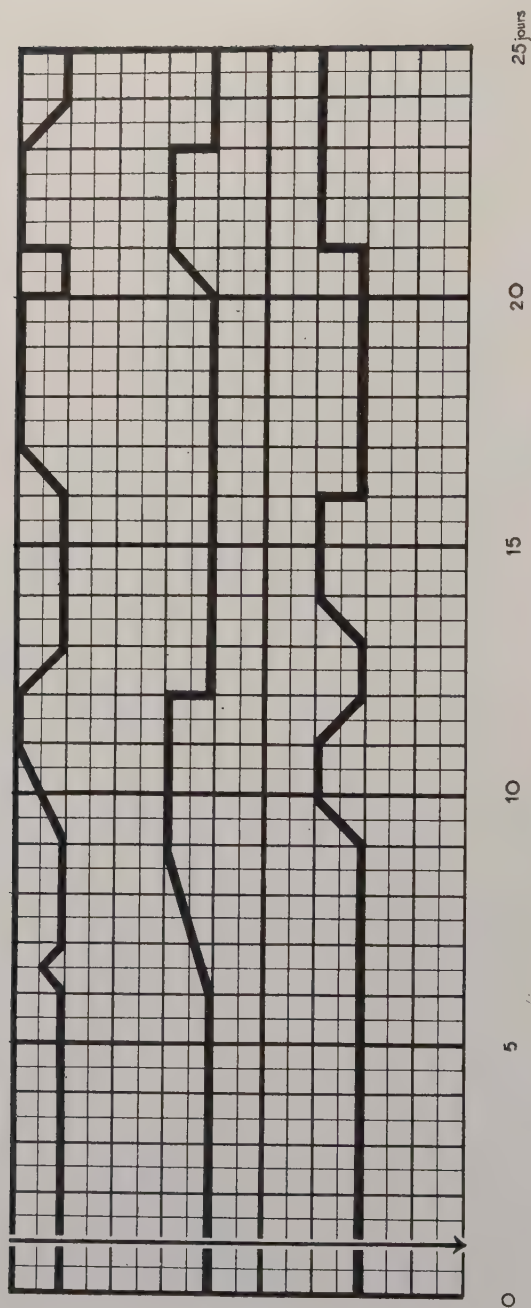
25 jours

Suppression du cycle œstral chez les rates
nourries exclusivement de lait C.



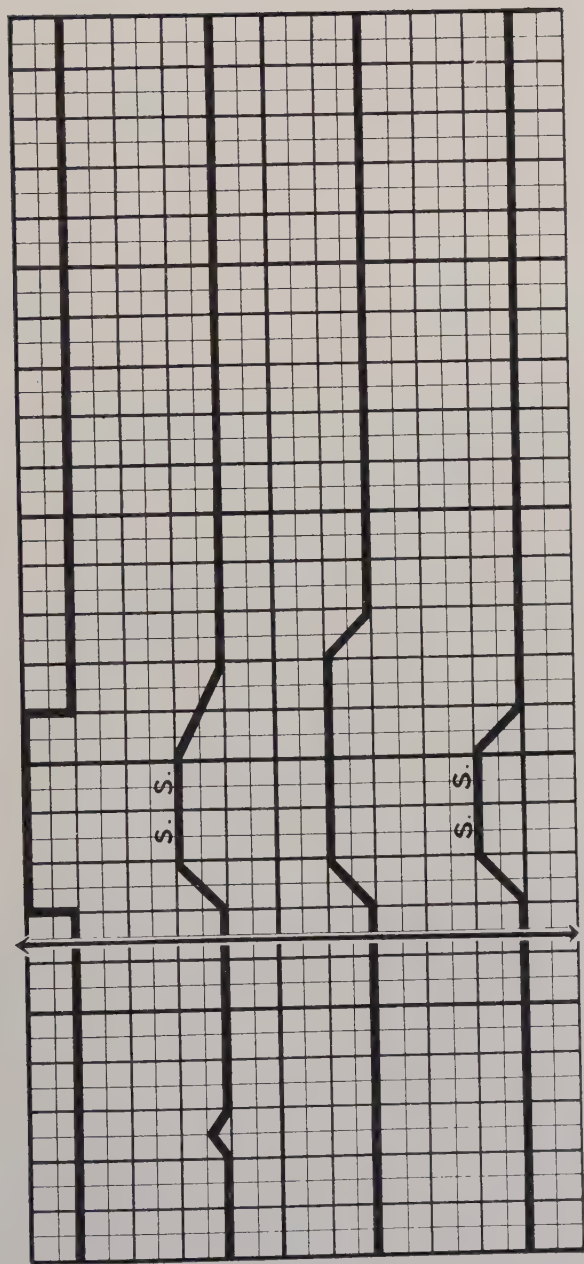
Rates "physiologiquement castrées"

Inactivité de l'extrait d'hypophyse antérieure, comparée à l'activité de la folliculine



Rates physiologiquement castrées

Rétablissement de la fonction par l'administration per os de 0^{cc} 4 d'extrait hydro-alcoolique de placenta
3 fois par jour



Injection de Folliculine

25 jours

20

15

10

5

0

Réaction à l'injection de folliculine :

Possibilité d'insémination

un oestrus qui dure 5 jours. Bien que le mâle fût toujours présent, il n'y eut pas insémination.

Comparativement, les rates au régime exclusif du lait écrémé et qui demeuraient toujours en anoestrus (sauf une qui présenta une fois l'oestrus durant la période d'observation) reçurent le 12 novembre une injection de 1 U.R. de folliculine.

Les quatre rates présentèrent un oestrus de courte durée, sans insémination.

Le 25 novembre, nous recommençons l'injection de folliculine, mais à dose plus forte : chaque rate reçoit 5 U.R. de folliculine et présente un oestrus de 5 à 7 jours; deux des rates sont inséminées à la fin de cet oestrus.

Ces faits nous ont amené à conclure : il est possible, par un régime approprié, d'obtenir des rates physiologiquement castrées, insensibles à l'action de l'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse.

Ces rates réagissent à la folliculine, comme réagissent les animaux castrés.

Si, au cours de cet oestrus artificiellement provoqué, on accouple ces femelles avec des mâles normaux, une partie tout au moins des rates (la moitié dans nos expériences) peut être normalement inséminée.

Les rates castrées, par contre, dont on provoqua artificiellement l'oestrus, accouplées avec des mâles normaux au cours de cette période, ne sont jamais inséminées. Ce fait nous semble attirer l'attention sur ce que *l'oestrus artificiellement provoqué par la folliculine, s'il donne une image microscopiquement équivalente à celle d'un oestrus normal, présente tout au moins une différence physiologique avec ce dernier. Dans un cas (oestrus normal) il y a possibilité d'insémination; dans l'autre (oestrus provoqué) il n'y en a point.* Là où l'observateur peut admettre l'équivalence, le rat se charge de faire une distinction.

Notes cliniques sur l'aménorrhée.

La puberté n'obéit pas à des lois identiques, immuables. En dehors de la question de race, l'hérédité exerce une influence.

L'opothérapie, chez la jeune fille tardivement pubère, commence à être indiquée lorsqu'existe un syndrome périodique, rythmé, rappelant les prodromes de la menstruation, sans aboutir.

Avant d'instituer le traitement, on s'assurera que l'aménorrhée ne dépend pas d'une anomalie : absence d'utérus, utérus infantile ou rudimentaire.

Le traitement ne doit jamais être intensif d'emblée, l'opothérapie doit être réduite dès que la menstruation est suffisante.

L'aménorrhée, chez la jeune fille, peut également succéder à une maladie aiguë, sans aucun signe d'insuffisance glandulaire.

En pareil cas, l'opothérapie se bornera aux très petites doses, combinée au régime, au repos. La menstruation réapparaît généralement alors que l'organisme sort de la période de convalescence.

En dehors de toute maladie aiguë ou chronique, de toute lésion glandulaire, l'aménorrhée peut s'installer brusquement, à la suite d'un choc moral, d'une frayeur, d'un surmenage, chez des femmes jeunes, habituellement bien réglées (aménorrhées appartenant à l'infra-clinique. Guy LAROCHE).

Ces aménorrhées peuvent s'accompagner de troubles endocriniens très prononcés : augmentation rapide du poids, troubles circulatoires, dyspnée.

Mais la disparition complète des règles peut ne s'accompagner également d'aucun malaise, d'aucune modification apparente de la nutrition.

Les règles ne réapparaissent qu'au bout de six mois, huit mois, un an, sans que leur absence ait provoqué aucun symptôme accusant un trouble endocrinien, sans bouffées de chaleur, sans augmentation du poids.

Ces cas réclament rarement une opothérapie agressive.

Enfin, chez des femmes adultes dont la menstruation avait toujours été régulière et normale, il est fréquent de voir survenir des retards, des irrégularités, une aménorrhée complète à la suite d'un accouchement et, plus fréquemment encore, d'une fausse couche.

L'examen local permet parfois de constater une sensibilité abdominale, l'utérus devient un peu gros, dur, scléreux.

Cet ensemble correspond à des altérations du parenchyme utérin et de ses annexes.

Certaines de ces aménorrhées succèdent à un curettage, aménorrhées très souvent bien tolérées, sans apparition d'un embonpoint anormal.

Généralement, ces aménorrhées cèdent facilement à l'opothérapie.

L'aménorrhée ne constitue pas le test du fonctionnement anormal de l'ovaire.

Cette revue de quelques formes de l'aménorrhée est extrêmement schématique.

La clinique de cette affection comporte encore un grand nombre de points obscurs.

Quand nous avons précédemment examiné le test de la kératinisation, nous avons indiqué la différence subtile faite par l'animal mâle entre l'oestrus physiologique et l'oestrus provoqué.

Inférant du phénomène physiologique au phénomène humain, on a considéré la guérison de l'aménorrhée, sa réduction, comme test de l'activité d'un produit opothérapique.

Nous n'entrons pas ici dans l'examen critique des essais entrepris pour ramener les règles, même chez des femmes castrées, avec de très fortes doses d'hormones lutéinique et folliculaire (KAUFMANN, LOESER). Ces phénomènes, d'un incontestable intérêt scientifique, méritent une mise au point particulière.

Mais de nombreuses observations cliniques permettent de supposer que le retour de la menstruation ne constitue pas, peut-être, un test valable pour affirmer le fonctionnement normal de l'ovaire.

Nous rapportons les deux observations suivantes :

1° Récemment, nous avons examiné, avec A. ARTHUS et S. DEJUST une malade, 36 ans, demeurée obèse et aménorrhéique depuis une grossesse remontant à deux années.

L'examen gynécologique ne décèle aucune anomalie physiologique ou pathologique du tractus utéro-ovarien.

L'aménorrhée, non traitée, parfaitement tolérée, n'avait déterminé qu'une augmentation du poids.

Cette malade reçut un *extrait placentaire total* correspondant à 30 grs. d'organe par jour, pendant 15 jours chaque mois.

Les règles apparurent 6 jours après la cessation du traitement.

La même thérapeutique, le mois suivant, fit venir les règles à la même date que précédemment.

Les règles, parfaitement normales en quantité et en durée, ne déterminèrent aucun malaise, aucune douleur.

En pratiquant un nouvel examen, à la fin de la seconde menstruation, on constata une modification de l'utérus, faisant soupçonner une grossesse.

Le traitement fut interrompu. La grossesse évolua normalement. L'accouchement se produisit normalement à la fin du 7^{me} mois, après le début du traitement.

2° Nous avons également examiné une femme de 51 ans, mariée depuis l'âge de 20 ans, stérile, et qui n'avait jamais été réglée.

Cette femme, parfaitement normale physiquement et mentalement, n'avait, à aucun moment, présenté de troubles imputables à l'aménorrhée.

Depuis 8 mois, elle présentait des bouffées de chaleur extrêmement violentes et fréquentes, de l'insomnie. Son poids avait augmenté de 10 kilogs.

La malade constatait en outre des modifications de son système pileux : poussée de poils durs au niveau du menton.

On ne constata pas de lésion viscérale, pas de lésion gynécologique, mais les urines renfermaient d'importantes quantités d'hormones oestrogène.

Pouls : 76.

Tension artérielle : 15 - 9 1/2.

La malade présentait tous les signes de la ménopause classique.

La malade fut traitée par un *extrait placentaire buvable* (10 cc. par jour).

Les troubles s'atténuèrent et disparurent en un mois et demi de traitement.

La malade ayant interrompu la médication au cours des mois suivants, les bouffées de chaleur réapparurent, puis cédèrent à une nouvelle cure d'*extrait placentaire*, en 15 jours.

En se soumettant à des cures de plus en plus espacées d'*extrait placentaire*, elle n'a jamais présenté de rechutes (1933-1936).

L'aménorrhée totale, qu'on pourrait dire « constitutionnelle », de cette femme, ne s'est donc accompagnée, à aucun moment, des signes habituels imputés à l'insuffisance ovarienne. Cependant, les phénomènes classiques accompagnant la cessation physiologique des fonctions de l'ovaire, fonction que semble traduire la menstruation, ont apparu à l'âge normal et ont obéi à la thérapeutique habituelle.

Hormones pures et extraits totaux.

Nous devons exposer les diverses opinions actuelles concernant l'hormonothérapie de l'aménorrhée.

L'isolement et la cristallisation de certaines hormones influença profondément, au cours de ces dernières années, l'orientation de l'opothérapie.

Les hormones pures : folliculine, lutéine, lobe antérieur de l'hypophyse connurent toute la faveur. On leur demanda trop et de nombreuses déceptions conduisirent aux conclusions injustes.

Selon le mot de SAINTON, « l'emploi des hormones sexuelles est très légitime, mais demande un grand discernement » ; il faut une mise au point plus approfondie que celle apportée par l'effet pharmacodynamique sur le rat blanc ou le cobaye (SEGUY).

Une enquête, dirigée par la *Vie Médicale*, en 1936, est instructive à suivre pour permettre de tenter une mise au point de cette question. Aux progrès importants dans la connaissance des hormones ovariennes n'a pas succédé un grand avancement dans la thérapeutique.

L'application de celle-ci doit compter avec l'imprécision des signes cliniques et la difficulté de reconnaître le point de départ des troubles à combattre, qui peuvent n'être ovariens qu'en apparence.

Cet engouement, suivi d'une méfiance inspirée par l'incohérence de certains résultats, tient en partie à une erreur d'interprétation.

On savait en effet, qu'un glucoside extrait d'un végétal, présentait une action différente de celle de la décoction contenant tous les principes actifs de la plante.

En endocrinologie même, on isolait l'action de l'adrénaline de l'action d'un extrait total représentant toutes les sécrétions connues et inconnues de la glande surrénale.

Il était évident que la thérapeutique ovarienne typique, normale, « la vraie opothérapie », dans le sens le plus ample de l'expression, ne pouvait être exclusivement celle de la folliculine, mais bien celle à base d'extraits ovariens totaux.

Guy LAROCHE, en mars 1935, exposa lumineusement cette question qu'il résume ainsi : « L'isolement d'un principe défini à

partir d'une glande, ne résume pas toujours la connaissance de la sécrétion de cette glande. »

L'opothérapie par une hormone seule peut donner des résultats complets seulement lorsqu'il y a uniquement déficience du produit isolé chimiquement.

Il devient rationnel, si l'administration de l'hormone seule n'obtient pas de réponse, de s'adresser à l'opothérapie par la glande totale.

Bruno BRUNELLI, examinant cette question primordiale du point de vue de l'opothérapie, établit que, de même qu'il est impossible de maintenir longtemps parfait l'équilibre dynamique d'un organisme, en lui fournissant, au lieu de viandes et de protéines, un mélange d'acides aminés isolés, correspondant à la molécule protéique complexe, de même on ne peut suppléer à la fonction déficiente d'une endocrine en lui fournissant seulement des substances chimiques bien définies et stables dynamiquement.

Il conclut : cela fait surgir en nous le soupçon légitime que ces substances ne sont que des produits artificiels de nos manipulations chimiques et physico-chimiques ou des produits mutilés au lieu d'être des hormones authentiques ».

Les extraits totaux sont grossiers, non dosables en unités actives.

Mais nous savons aussi avec quelle circonspection nous devons considérer les résultats fournis par les tests biologiques.

COURRIER constate que « les unités de folliculine sont souvent de valeurs inégales », COLLIP estime à 20 %, et DOISY à 25 %, le nombre des erreurs constatées au cours des dosages biologiques.

La littérature scientifique rapporte les discussions à propos des équivalences entre les Unités-Souris et les Unités-Rats : 1 à 3, 1 à 5, 1 à 8, selon les auteurs.

L'équivalence entre l'étalon général international et l'unité-rat ALLEN-DOISY fait, en juin 1935, l'objet d'une importante communication de H. HINGLAIS et M. HINGLAIS, sur la nécessité de reprendre l'étude de ce problème.

Les auteurs ayant étudié un certain nombre d'échantillons de folliculine cristallisée et déterminé leur exacte activité biologique et, rapprochant de leurs résultats un certain nombre de chiffres recueillis chez COURRIER, DOHRN, HOLWEZ, GIRARD, établissent que le dixième de gamma de folliculine cristallisée (étalon pondéral

international) représente environ la vingt-cinquième ou la trentième partie d'une unité-rat ALLEN-DOISY, au lieu d'un tiers, comme on semble l'avoir admis jusqu'ici.

Du point de vue pratique, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS formulent, quant au choix et à l'intérêt de l'unité dite internationale, un certain nombre de remarques :

1° Était-il justifié de choisir pour poids-étalon de comparaison une quantité de principe actif aussi faible et aussi notablement inférieure à la plus petite quantité « physiologique » nécessaire ?

2° Pourquoi substituer à la notion précise de poids, le terme imprécis d'unité, risquant ainsi de créer des confusions regrettables ?

Ils concluent que l'unité internationale de folliculine, définie en 1932, risque d'introduire un élément obscur dans un problème déjà difficile. « En fait, elle a probablement gêné des chercheurs et n'en a certainement aidé aucun ».

Dans le domaine pratique, il est nécessaire, pour pratiquer une hormonothérapie rationnelle, de déterminer exactement sur la malade, la nature exacte de l'hormone à fournir.

GILBERT-DREYFUS, MATHIVAT et WIMPHEN s'élèvent contre l'erreur classique consistant à mettre systématiquement sur le compte de l'insuffisance ovarienne, et à traiter par la folliculine, les troubles circulatoires, vaso-moteurs, nerveux, survenant chez les femmes mal réglées.

Une large place doit, au contraire, être réservée au syndrome hyperfolliculinique, auquel les dosages de folliculine confèrent son cachet d'authenticité.

La détermination exacte de la quantité d'hormone à fournir est également nécessaire.

Une expérience de M. CAUTILLO lui a permis de dégager une loi générale qui constitue, à son avis, la clef de voûte de l'hormonothérapie et dont il faut toujours tenir compte si l'on veut éviter d'être surpris, au cours des traitements endocriniens, par des résultats contraires à ceux que l'on avait escomptés. « *Toute hormone introduite dans l'économie, en quantité suffisante pour agir directement par substitution, détermine, dès que le seuil de la substitution est dépassé, la mise en jeu du système hormonal antagoniste.* »

On peut ainsi arriver à provoquer l'aménorrhée par des injections de folliculine, l'impuissance sexuelle, en employant l'hormone gonado-hypophysaire.

L'observation montre des exemples frappants d'inhibition fonctionnelle d'une glande, par la seule action de ses hormones.

Deux résultats sont donc à prévoir lorsqu'on injecte une hormone : celui qu'on désire obtenir, la substitution, et celui qu'il ne faut pas atteindre, le blocage. Or, toute substitution, aboutira à l'inhibition d'une ou de plusieurs fonctions de la glande; le blocage retentit à son tour sur tout le système endocrinien, réveille les excès compensateurs, tarit les sécrétions.

Les doses massives d'hormones doivent être maniées avec une extrême prudence. Les partisans même de ces hautes doses, commencent à faire des restrictions, à modifier leurs conceptions trop optimistes.

Au Congrès Britannique d'Obstétrique et de Gynécologie tenu à Belfast en 1936. KAUFMANN vient de corriger ses conclusions sur l'emploi à doses élevées des hormones sexuelles au cours de l'aménorrhée « ces produits, dit-il, n'ont qu'un champ limité. »

Nos connaissances actuelles ne nous permettent donc guère que de procéder par tâtonnement.

L'échec d'une hormone isolée nous amène à essayer l'action d'un extrait total, et réciproquement.

Des succès furent obtenus en substituant à l'antéhypophyse l'opothérapie ovarienne totale, l'opothérapie placentaire, soit en associant ces opothérapies au traitement hypophysaire (Guy LAROCHE, M.-P. WEIL, COTTE).

Les extraits totaux offrent l'avantage de ne pas contenir de doses massives d'hormones. De plus, ils fournissent un ensemble d'hormones où les substances antagonistes ou complémentaires constituent, selon ARTHUS et DEJUST, « un frein physiologique » analogue à celui auquel est soumise la sécrétion au niveau de la glande dont elle provient.

Le médecin ne doit suivre le rythme de l'expérimentation physiologique que dans la mesure des possibilités cliniques.

I

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Extrait Placentaire

(Folliculine et Hormone analogue à celle du lobe antérieur)

et

Extrait Orchitique

Observation I :

Mme R..., 45 ans.

La malade a été réglée à 15 ans. Les règles ont toujours été irrégulières. Cependant, la malade a présenté une grossesse normale. Elle a un fils de 18 ans bien portant.

On relève dans ses antécédents une fièvre typhoïde à 21 ans, guérie sans séquelles.

Depuis le mois de juin 1935, la malade se plaint d'anorexie, de sensation de gêne à la déglutition, palpitations, tremblements, bouffées de chaleur, vertiges, bourdonnements d'oreille.

Elle remarque en même temps un changement de son caractère : une irritabilité qui va croissant.

Les règles n'apparaissent plus qu'avec de longs retards. Les dernières règles remontent à 4 mois.

A l'examen, on constate qu'il s'agit d'une femme maigre, avec des globes oculaires un peu saillants. Elle présente un léger tremblement des extrémités.

Le pouls est à 130, avec un cœur bondissant.

Tension artérielle : 15-9. Métabolisme basal : + 43 %.

La malade a été traitée sans succès par des sédatifs nerveux : bromures, belladone, gardénal.

On institue un traitement par un *extrait placentaire injectable*, une piqûre de 2 cc. correspondant à 2 grs. d'organe frais. Elle reçoit quotidiennement une piqûre.

A la 12^{me} piqûre, les règles réapparaissent presque indolores et durent 2 jours.

Les symptômes sympathiques sont bien moins accentués :

Pouls : 110.

Tension : inchangée.

Métabolisme basal : + 38 %.

La malade reçoit le mois suivant, 15 jours avant la date présumée des règles, une nouvelle série de 10 injections.

Les règles sont normales, durent 3 jours. Le tremblement des extrémités a diminué en même temps que la sensation de striction œsophagienne.

La malade se sent plus calme.

Pouls : 100.

Tension : inchangée.

Métabolisme basal : + 38 %.

Observation II :

Mme N..., 26 ans.

La malade n'a présenté aucun trouble jusqu'en 1930. Les règles ont toujours été normales, avec un bon état général.

En 1930, les règles sont devenues très douloureuses, irrégulières en date, en durée.

En même temps, la malade a présenté des troubles gastriques : pesanteurs et nausées après les repas. Elle a remarqué des tremblements des doigts, une pilosité exagérée.

L'examen gynécologique ayant décelé l'existence d'une salpingite droite, la malade fut soignée strictement au point de vue local.

Ce traitement n'apporte aucune modification des troubles.

En novembre 1933, la malade fut soumise à une thérapeutique calmante (bromures, valériane, etc.) ; elle n'en retira aucune amélioration.

En mai 1936, les règles s'espacent de plus en plus (3 à 4 mois) en même temps qu'elles diminuent considérablement en abondance, phénomènes coïncidant avec une augmentation des troubles digestifs ; céphalées, insomnies, bouffées de chaleur, la malade est, de nouveau, examinée.

A l'examen gynécologique, on constate que les deux ovaires sont douloureux, non augmentés de volume. L'utérus est normal.

L'examen clinique fournit peu de renseignements :

Le pouls est rapide : 92-100.

La tension est de 10,5-5.

Le métabolisme basal est à — 3.27 %, donc normal.

La malade est soumise au traitement *extrait placentaire + extrait testiculaire* : (6 dragées par jour, une dragée contenant 2 gr. 50 de chaque extrait, au total 15 grs. de chaque extrait par jour).

4 juin 1936 : la malade a pris, depuis le 4 mai, 375 grs. de chaque extrait. Les règles sont apparues le 1^{er} juin et ont duré 4 jours.

Les symptômes subjectifs ont considérablement diminué.

Le pouls est à 90.

La tension artérielle : 12 1/2-7.

Le métabolisme est normal.

20 juillet 1936 : La malade a recommencé le traitement le 15 juin. Elle a pris au total, cette fois, 150 grs. de chaque extrait d'organe dans le mois.

Les règles sont survenues sans aucun trouble préliminaire, le 2 juillet.

L'examen gynécologique ne décèle plus aucune sensibilité ovarienne, les céphalées, le tremblement, les fourmillements, n'ont pas réapparu depuis les règles de juin.

Le pouls est toujours à 90.

Observation III :

Mme Dum..., 39 ans.

Novembre 1935. — La malade a toujours été réglée irrégulièrement.

Elle a déjà présenté une période d'aménorrhée d'un an (17-18 ans). Actuellement, les règles ont disparu depuis 16 mois.

La malade est nerveuse, irritable, avec des crises de dépression. Elle souffre de violentes douleurs de la nuque, présente de fréquents vomissements.

Elle a été traitée à Lyon, dans un service de neurologie, sans amélioration (thérapeutique sédative, thérapeutique spécifique).

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

La tension artérielle : 12-8.

Pouls : 80.

Métabolisme basal : normal.

29 novembre 1935. — La malade est soumise à un traitement par l'extrait orchitique seul (10 cc. d'extrait buvable correspondant à 50 grs. de testicule).

La malade est revue le 10 janvier 1936.

Ayant quitté Paris, elle a, au bout d'une cure de 20 jours, remplacé l'extrait orchitique buvable par des « cachets » d'extrait orchitique dont elle ignore la posologie.

La malade n'ayant retiré aucun bénéfice de cette médication et l'aménorrhée persistant, on associe à l'extrait orchitique l'extrait placentaire : 25 grs. par jour de chaque extrait buvable pendant 20 jours.

Les règles reviennent le 18 février. La malade accuse une

diminution nette des signes subjectifs — seule, l'extrême nervosité persiste. Elle reprend le traitement.

Les règles reviennent le 15 mars, puis le 20 avril 1936.

Les douleurs de la nuque et les vomissements ont disparu.

Observation IV :

Hôpital de Versailles.

Mlle V..., 19 ans.

N'a jamais eu ses règles normalement depuis l'âge de 15 ans. Elle a été réglée seulement 3 ou 4 fois entre 13 et 15 ans.

La malade présente une obésité marquée : 78 kgs. Cette obésité ne s'accompagne d'aucun trouble psychique. L'état mental et nerveux est parfaitement normal.

L'obésité ne pouvant être expliquée par le régime alimentaire, la malade a été examinée du point de vue endocrinien.

Thyroïde : Le métabolisme basal et l'angle d'impédance sont normaux.

Hypophyse : La malade présentant quelques céphalées, a été examinée du point de vue hypophysaire; l'examen radiologique de la selle turcique est normal.

Surrénales : Le développement pileux n'offre aucune particularité. T. 12-7.

La malade a été successivement traitée par des extraits ovariens buvables, contenant de la folliculine, par des extraits ovariens totaux en poudre. Les règles survinrent une fois, peu abondantes, et durèrent deux jours, voici deux ans.

En septembre 1935, la malade reçoit chaque jour de l'*extrait placentaire et de l'extrait testiculaire* (8 dragées contenant 2 gr. 50 de chacun des extraits au total 20 gr. de chaque extrait par jour, en prises espacées).

Elle suit ce traitement pendant 15 jours, prenant ainsi, au total, 300 grs. de chacun de ces extraits, puis interrompt.

En octobre 1935, le même traitement est repris pendant le même temps.

Les règles surviennent 8 jours après la suspension de cette nouvelle cure.

La malade ne continue pas le traitement; elle est revue en novembre et en décembre 1936; les règles ont été normales au cours de ces deux mois.

Par contre on ne remarque aucune action de la médication sur l'obésité.

Observation V :

Mme L. F..., 22 ans.

Cette malade a toujours été mal réglée. (Règles tous les 4 mois).

Mariée en 1932, elle a présenté, en 1935, une grossesse normale, terminée par un accouchement normal : enfant bien portant.

La malade n'a pas allaité elle-même. Depuis son accouchement, elle a été réglée une fois, pendant 8 jours, au mois d'avril 1936.

En mai 1936, la malade souffre de violentes douleurs rénales, de céphalées, d'étourdissements.

L'examen des urines est négatif.

L'examen de l'utérus et des annexes ne révèle aucune lésion, sauf une légère sensibilité au niveau des ovaires.

Cœur et poumons normaux.

Tension : 8-13.

En mai et juin 1936, la malade suit un traitement aux extraits ovariens totaux. On ne note aucune modification des symptômes objectifs et subjectifs.

La malade vient consulter à l'hôpital le 20 juin 1936. A partir de cette date, elle absorbe chaque jour, par prises fractionnées au cours de la journée, des dragées contenant à parties égales : *extrait placentaire*, *extrait testiculaire* 2 gr. 50 de chaque extrait par dragée, au total 8 dragées par jour, soit 20 grs. de chaque extrait quotidiennement.

Du 20 juin au 27 juillet, la malade, qui suit le traitement sans discontinuer, absorbe ainsi 500 grs. de chaque extrait total; le 27 juillet, les règles surviennent et durent 3 jours.

Observation VI :

Hôpital de Versailles.

Mlle St. P. R... (23 ans).

Depuis sa formation, survenue à l'âge de 12 ans, la malade a présenté de continuelles irrégularités de règles.

Elle a eu une enfance plutôt robuste, s'est développée normalement. On ne trouve aucune particularité à signaler dans ses antécédents personnels ou héréditaires.

L'examen clinique ne décèle aucune anomalie du tractus utéro-ovarien, aucune lésion organique viscérale.

Tension : 7 1/2-12 1/2.

Le cœur et les poumons sont normaux.

On ne constate aucun signe de déficience glandulaire.

Octobre 1935 : La malade n'a pas eu de règles depuis 20 mois. Elle a suivi, pendant août et septembre 1934, un traitement par les extraits ovariens totaux, en poudre (6 cachets de 0. gr. 10 par jour) sans résultats.

L'examen du sang ayant accusé une légère déficience dans le nombre des globules rouges (4.100.000 érythrocytes avec hémoglobine 80 %) la malade a suivi successivement en novembre et décembre 1934, une médication martiale, puis une cure d'extraits hépatiques injectables (2 cc. correspondant à 0 gr.10 de foie, 10 piqûres), cure à la suite de laquelle elle a absorbé quotidiennement pendant 20 jours une ampoule d'un extrait de foie buvable : 12 cc. correspondant à 100 grs. de foie.

Le nombre des globules rouges s'est élevé à 4.800.000, l'hémoglobine à 90 %, mais l'aménorrhée a persisté, dans l'ensemble bien tolérée.

En octobre 1935, la malade prend pendant 15 jours consécutifs 3 dragées par jour contenant 2 gr. 50 d'extrait placentaire, 2 gr. 50 d'extrait testiculaire, au total 7 gr. 50 d'extrait placentaire et 7 gr. 50 d'extrait testiculaire par jour (soit 112 gr. 50 de chaque extrait).

En novembre 1935, la malade recommence le même traitement pendant le même temps.

Les règles surviennent, sans douleurs, assez abondantes et durent trois jours.

En décembre 1935, la malade ne recommence pas le traitement, les règles surviennent avec un retard de 8 jours sur les précédentes et ne durent que deux jours.

En janvier, février et mars 1936, la malade reprend chaque mois, pendant 10 jours, les mêmes extraits (75 grs. de chaque, au total), les règles surviennent régulièrement, à date fixe.

Observation VII :

Mlle Louise L..., 18 ans.

La malade n'a été réglée qu'une fois, à l'âge de 15 ans. Les règles, très peu abondantes, non douloureuses, n'ont duré qu'un jour.

Type nettement infantile, absence de poils pubiens, seins à peine développés.

Cependant, on ne peut déceler aucun trouble de dysfonctionnement glandulaire, autre que l'aménorrhée.

Les réflexes nerveux, l'émotivité, le développement intellectuel sont normaux.

22 octobre 1935. — La malade est soumise, pendant 20 jours par mois, à un traitement par l'*extrait orchitique* et l'*extrait placentaire* (6 dragées par jour. 1 dragée égale 2 gr. 50 d'*extrait placentaire*, 2 gr. 50 d'*extrait testiculaire*).

26 novembre 1935. — La médication est bien supportée, mais les règles ne sont pas revenues.

17 janvier 1936. — Les règles surviennent, précédées pendant une semaine, de bouffées de chaleur nombreuses, avec coliques assez violentes. Les règles ne durent qu'un jour.

Février, mars, avril, mai 1936. — La malade continue le même traitement pendant 20 jours par mois.

Elle a ses règles avec seulement 1 ou 2 jours de retard par mois, toujours précédées de troubles nerveux : vertiges légers, fatigue, céphalées, sensation d'étouffement épigastrique.

Les règles durent 2 jours, peu abondantes. Le sang est très clair.

Mais les troubles cessent exactement au moment où les règles débutent.

Juin 1936. — L'aspect de la malade s'est complètement modifié. Les seins sont développés, les poils pubiens sont normaux. La malade a complètement perdu le type infantile.

Juillet-août 1936. — La malade n'a suivi le traitement que pendant 10 jours chaque mois. Les règles durent à présent trois jours. Les phénomènes pré-menstruels se sont considérablement améliorés.

Observation VIII :

Mme Ren..., 39 ans.

La malade a fait une fausse couche (non suivie de curettage) au mois de janvier 1936.

Au mois de juillet 1936, les règles ne sont pas encore revenues.

La malade, avant cet incident, n'a jamais présenté de signes d'insuffisance ovarienne. Elle a été réglée à l'âge de 13 ans, les règles ont toujours été normales.

La malade est soumise, sans résultat, à douze séances de diathermie ovarienne.

Au mois d'août 1936, elle reçoit chaque jour 30 grs. de mélange : *extrait placentaire, extrait testiculaire* — 15 grs. de chaque extrait buvable.

Dose totale par semaine : 175 grs. d'extrait des 2 organes.

A la fin de la seconde semaine les règles surviennent non douloureuses, mais très peu abondantes.

Au mois de septembre, la malade prend chaque jour pendant 15 jours 0 gr. 20 d'extrait ovarien total en poudre.

Les règles surviennent sans retard, toujours peu abondantes. La malade continue le traitement en reprenant l'extrait placentar-testicule.

Au mois de novembre, les règles sont normales, en quantité et en qualité.

Observation IX :

Mme M... M..., 37 ans.

La malade présente des signes d'insuffisance thyroïdienne : pâleur, bouffissure, hypopilosité, apathie et asthénie, hypotension : 10-6.

Le métabolisme basal est abaissé de 20 %. Les règles devenues insuffisantes et irrégulières depuis 2 ans ont complètement disparu depuis 8 mois.

La malade ne présente aucune lésion du tractus génital.

1^{er} mois. — La malade reçoit chaque jour 15 grs. d'*extrait placentaire* et 15 grs. d'*extrait testiculaire* (buvables), durant vingt jours.

On ne constate aucune modification de son état.

2^{me} mois. — La malade continue le même traitement à la même dose.

Elle indique une diminution des somnolences, de l'asthénie. L'aménorrhée persiste.

3^{me} mois. — La malade reçoit 3 fois par semaine une *injection d'extrait placentaire* : 2 cc. correspondant à 3 grs. d'extrait d'organe.

10 injections ainsi pratiquées semblent également inactives, sauf sur l'état général qui s'améliore considérablement. Métabolisme abaissé de 17 %.

4^{mo} mois. — Une nouvelle série d'injections d'extrait placentaire est commencée (même dose et même rythme que le mois précédent).

A la 7^{me} piqûre, les règles paraissent, avec d'assez violentes coliques, mais normales en abondance et durent 3 jours.

La malade a maigri de 2 kgs.

5^{me} mois. — 15 jours avant la date présumée des règles, la malade reprend de l'extrait buvable : 10 grs. d'extrait placentaire, 10 grs. d'extrait orchitique.

Les règles (3 jours de retard) sont encore douloureuses.

La malade a continué ce même traitement le 6^{me}, 7^{me} et 8^{me} mois.

Actuellement, 3 mois après la cessation complète de cette médication, les règles continuent à apparaître avec de légers retards (de 3 à 5 jours) sans douleur.

La malade a maigri au total de 3 kgs. 600.

Observation X :

Mme G..., 28 ans.

La malade n'a jamais été normalement réglée — règles peu abondantes, durant 2 jours à peine, survenant environ tous les mois et demi.

Depuis 10 mois, la malade n'a pas eu de règles. Elle a à deux reprises, après plusieurs jours de fatigue, avec lourdeur douloureuse du bas ventre, émis quelques gouttes de sang rosé.

La malade a été traitée l'année précédente pour stérilité. Elle a reçu sans résultat, deux insufflations positives de Lipiodol.

L'examen gynécologique pratiqué à plusieurs reprises n'a jamais permis de constater de lésion.

L'état général est bon, sans affection antérieure, sans aucun signe de déficience glandulaire.

Le métabolisme basal est normal.

La malade reçoit :

1° Pendant 2 mois, chaque mois, 10 piqûres de folliculine huileuse contenant 50 U.S. par piqûre.

Elle se plaint à plusieurs reprises de coliques utérines avec nausées, de pertes blanches.

2° Pendant les 2 mois suivants, 10 piqûres par mois d'un extrait thymique injectable, correspondant à 5 grammes de thymus frais par piqûre.

Ce traitement demeure également inefficace.

La malade demeure un mois entier sans aucun traitement.

Elle prend alors, pendant 10 jours, chaque jour une ampoule buvable correspondant à 25 grs. d'extrait placentaire total, 25 grs. d'extrait testiculaire.

5 jours après la cessation du traitement, les règles surviennent, abondantes, normalement colorées et durent 4 jours.

II

Extrait Placentaire

(Folliculine et Hormone analogue à celle du lobe antérieur)

Hormone du lobe antérieur.

Folliculine d'origine urinaire.

Extrait thymique.

Extrait orchitique.

Observation XI : (Docteur Stévenin).

Mlle K..., âgée de 16 ans, consulte le 18 octobre 1934 pour arrêt des règles.

Les premières règles apparaissent en février 1932. Durant l'année 1933 et jusqu'en mai 1934, elles sont régulières, quoique peu abondantes.

En mai 1934, les règles cessent brusquement. En août de la même année, la malade constate l'apparition de quelques gouttes de sang. Aux époques où devraient apparaître les menstruations, la malade éprouve une sensation de congestion, elle souffre de céphalée.

L'examen ne révèle rien d'anormal : la malade est bien développée pour son âge, son système pileux paraît normal. Cependant, elle présente une très légère acrocyanose et un peu de frilosité.

On institue un traitement à l'*extrait placentaire buvable* (25 cc. correspondent à 25 grs. d'organe frais), (une ampoule par jour).

La malade est revue le 15 octobre 1935. Elle a eu ses règles d'octobre 1934 à juin 1935, toujours un peu irrégulières et peu abondantes. Depuis juin 1935, les règles ont de nouveau disparu.

La malade reçoit alors 6 injections d'*hormone gonadotrope* (20 unités).

Après 14 jours de traitement, la malade constate l'émission de quelques gouttes de sang, mais ce ne sont pas des règles véritables.

La malade est ensuite soumise au traitement par injection de *benzoate de dihydrofolliculine* : injection de 50.000 Unités internationales.

Cette médication n'ayant produit aucune modification, 10 jours après la date présumée des règles, on pratique une nouvelle injection du même produit, à la même dose, suivie d'une série d'injections d'hormone gonadotrope (20 unités par injection). 10 jours après la cessation du traitement, des règles normales apparaissent. Le mois suivant la malade reçoit seulement une injection de benzoate de dihydrofolliculine, les règles se reproduisent normalement.

Observation XII :

Mlle L..., 15 ans, obèse (60 kilos).

La malade présente un développement intellectuel insuffisant : tests d'un enfant de 9 ans.

Elle a été réglée, pour la première fois, à l'âge de 13 ans. Les règles ne surviennent que 3 à 4 fois dans l'année, très douloureuses, très peu abondantes, accompagnées de violentes céphalées.

L'examen interférométrique ne fournit aucune indication.

En novembre 1935, la malade, qui n'a pas présenté de règles depuis trois mois, reçoit, pendant 21 jours, 3 dragées par jour, contenant chacune 2 gr. 50 d'*extrait placentaire*, 2 gr. 50 d'*extrait testiculaire*.

Les règles surviennent en décembre, indolores et abondantes.

En décembre 1935 et janvier 1936, la malade suit le même traitement, aux mêmes doses.

Les règles sont normales en janvier. Les céphalées s'atténuent, mais on ne constate aucune action sur l'obésité (62 kilos) ou sur l'état mental.

La malade reçoit alors un extrait buvable : 10 cc., contenant 5 cc. d'*extrait thymique* et 5 cc. d'*extrait testiculaire*.

Elle suit ce traitement (une ampoule par jour) pendant 20 jours chaque mois, en février, mars, avril et mai 1936.

Fin mai : Le poids est stationnaire : 62 kilos. Les règles ont toujours été régulières, normales en quantité et en qualité.

Elle a fait de remarquables progrès au point de vue du développement intellectuel.

L'entourage signale qu'elle s'exprime mieux, comprend plus rapidement, suit une conversation, fait dont elle était incapable.

Les tests permettent de vérifier l'augmentation de la mémoire, de l'attention. Le développement, au bout de ces six mois, correspond à celui d'un enfant de 14 ans.

Observation XIII :

Yvonne S..., 19 ans.

La malade a été réglée à l'âge de 12 ans, mais toujours irrégulièrement, trois à quatre fois dans l'année.

Elle mesure 1 m. 35 et pèse 63 kilos.

La malade se plaint de troubles cardio-vasculaires simulant l'arythmie, elle présente de la cyanose des extrémités, des engelures volumineuses l'hiver.

Depuis trois ans, des troubles auditifs ont apparu, pour lesquels le diagnostic d'otospongiose a été posé.

La malade vivant à la campagne, il a été impossible de pratiquer d'autres examens que l'examen clinique : pas de lésions viscérales.

Pouls : 82.

Tension artérielle : 12-6 1/2.

1932-1933. — La malade, dont les règles sont venues deux fois seulement, rares, douloureuses, reçoit :

a) un traitement par les *extraits totaux de surrénale*;

b) une série de 10 injections de *folliculine* (10.000 U.S.), à raison de deux piqûres par semaine;

c) une série de 20 injections, ainsi alternées, de trois jours en trois jours (1 injection de folliculine, une injection d'*extrait de lobe antérieur* (20 Unités par injection)).

Fin 1933, les règles survinrent en juillet et novembre mais, la médication étant arrêtée, l'aménorrhée s'installa à nouveau.

En 1934 (nov.), la malade, dont les troubles auditifs s'aggravent, est mise au traitement à l'*extrait thymique et orchitique* (buva-
bles) (dose quotidienne : 5 grs. de chaque extrait) pendant 20 jours.

Fin novembre 1934 : règles normales.

Le traitement est repris.

Fin décembre 1934 : règles normales, avance de quatre jours.

Le traitement est interrompu.

Janvier 1935 : pas de règles.

Février 1935 : le traitement ayant été repris depuis le début du mois, les règles sont normales.

Mars-avril 1935 :

Le traitement étant maintenu chaque mois, les règles surviennent régulièrement.

Mai-juin 1935 : nouvelle interruption de la médication au cours de ces deux mois.

Les règles n'apparaissent pas en mai.

Fin juin, des règles assez douloureuses et minimes durent deux jours.

Juillet 1935, la malade reçoit de l'*extrait thymique seul* (dose quotidienne correspondant à 20 grs. de thymus). Les règles viennent avec 6 jours de retard, assez douloureuses, peu abondantes.

Août 1935 : la malade reçoit de l'*extrait testiculaire seul* (dose quotidienne correspondant à 20 grs. d'organe frais), les règles présentent le même retard que précédemment, s'accompagnant de malaise et ne durent qu'une seule journée.

Septembre-octobre-novembre 1935 : la malade reçoit à nouveau un *mélange des extraits thymique et orchitique*, dose quotidienne correspondant à 10 grs. de thymus, 10 grs. de testicule, — la menstruation reprend, normale, abondante.

L'entourage de la malade signale notamment que, pendant les règles survenant après l'ingestion d'extraits thymique et orchitique les troubles habituels de l'ouïe régressent notablement.

La malade a été revue en 1936. Elle continue, chaque mois, à prendre, suivant les mois, pendant 5 ou 10 jours, 20 grs. par jour des deux extraits. L'amélioration s'est intégralement maintenue.

La malade mesure actuellement 1 m. 40 et pèse 61 kilos.

Observation XIV :

Mlle E. A..., 20 ans.

La malade n'a jamais présenté de règles plus de quatre fois par an, malgré un état général normal et aucun antécédent pathologique héréditaire ou acquis.

En 1933, la malade a reçu des *extraits hypophysaires* (extrait total plus 6 piqûres d'extrait du lobe antérieur, des extraits de corps jaune, de corps thyroïde, des extraits ovariens totaux).

En 1934, 6 injections intramusculaires de *folliculine* régularisent la date des règles, qui se manifestent environ tous les deux mois.

En 1935, la malade revient à la consultation. Les règles ont à nouveau disparu depuis quatre mois.

Pouls : 80.

Tension artérielle : 12 1/2-7.

Métabolisme basal : normal.

La malade reçoit, durant les 15 jours précédant la date présumée des règles, 15 grs. d'*extrait thymique* et 15 grs. d'*extrait orchitique* (buvables), par doses fractionnées de 5 grs., prises au cours de la journée.

Pendant les 4 premiers mois, les résultats sont identiques à ceux constatés lors des injections de folliculine : les règles surviennent un mois sur deux.

Le traitement étant continué, les règles paraissent chaque mois, avec un à quatre jours de retard, normales en quantité.

Depuis 7 mois, la malade, qui a diminué les doses d'extrait ingérées (pendant 10 jours par mois : 10 grs. de chaque extrait chaque jour), n'a présenté aucune rechute.

Observation XV :

M... D..., 15 ans 1/2.

La malade n'a jamais eu de règles. Le faciès est bouffi, l'obésité marquée : 62 kilos.

L'examen clinique et l'examen interférométrique ne fournissent aucun élément de diagnostic.

La malade a été soumise, depuis deux ans, à des traitements glandulaires variés (*extrait thyroïdien*, *thyroxine*, *extrait surrénal*, *extrait total d'hypophyse*, *extrait ovarien total*), sans résultats.

En mars 1936, elle est mise au traitement : *extrait thymique*, *extrait testiculaire* (dose : 20 grs. par jour de chaque extrait buvable), pendant 20 jours.

En avril 1936 : Elle recommence le traitement, pendant vingt jours également. Les règles surviennent le 19^{me} jour, sans douleurs, normales en quantité.

Le poids n'a pas varié : 62 kilos.

La malade continue cette médication 10 jours par mois. On a constaté, pendant les 7 mois depuis lesquels nous suivons cette observation, un flux normal, régulier, coïncidant, depuis deux mois, avec une légère diminution de l'obésité : 60 kilos (septembre 1936).

III

Extrait Placentaire

(Folliculine et Hormone analogue à celle du lobe antérieur)

Hormone du lobe antérieur.
Thyroïde.

Folliculine d'origine urinaire.

Extrait surrénal.

Observation XVI : (Docteur Stévenin).

Mlle P...

La malade âgée de 19 ans, vient consulter le 3 avril 1933 pour : anémie et troubles du développement.

L'interrogatoire apprend que jusqu'à 13 ans, elle présentait un aspect tout à fait normal, mais que depuis cet âge son développement s'est ralenti. Elle n'a pas encore eu ses règles.

L'anémie est soignée depuis 19 mois : rayons ultra-violet pendant 6 mois, et 15 injections d'insuline de 10 unités.

Au début de 1933, la malade reçoit 10 injections de 10 U.R. de *folliculine* chacune, puis on lui donne des extraits d'ovaires. Des douleurs gastriques obligent à interrompre le traitement.

La malade est une jeune fille petite (taille 1 mètre 44), assez maigre (poids 32 kilos 850), très nerveuse, présentant de fréquentes insomnies et n'ayant pas d'appétit.

L'examen révèle un goitre, remontant à l'âge de 12 ans, goitre médian et dur.

On constate en outre, une acrocyanose marquée des mains et des pieds.

Les poils pubiens sont normalement développés. Les poils axillaires par contre, font défaut.

Le cœur est normal, les poumons intacts, les reflexes un peu vifs, le pouls est à 72, la T.A. à 10 1/2-8.

On pratique un métabolisme basal — la malade pèse alors 32 kilos 900, sa taille est de 1 mètre 44, son pouls à 70. Le M.B. donne — 11 %.

On institue comme traitement : *extrait d'huile de foie de morue* contenant Vit. A et D, *thyroïde*, *extrait placentaire buvable* (25 cc. quotidiens, correspondant à 25 grs. d'organe frais.)

La malade revient en mai 1933.

Son aspect est celui d'une enfant de 14 à 15 ans : petite : 1 mètre 45, peu développée, maigre : 31 kilos 900. L'acrocyanose paraît avoir diminué; le goitre semble douteux et les règles sont toujours absentes.

Le toucher rectal indique que l'utérus est normal, et l'ovaire droit un peu sensible. La tension artérielle est basse : 9 1/2-7.

La malade reçoit alors : 15 gouttes d'une solution d'adrénaline au millième, 0 gr. 10 de *thyroïde*, 5 jours par semaine 0 gr. 10 d'*antéhypophyse*, 2 jours par semaine et pendant 10 jours, 25 cc. par jour d'*extrait placentaire* buvable.

Au bout d'un mois, aucune amélioration ne se manifeste. La malade s'alimente peu, présente de l'anorexie, de la gêne après les repas, de la mélancolie. Elle pèse 32 kilos. Un deuxième métabolisme basal donne + 5 %.

La malade reçoit des extraits de lipoïdes spléniques et de la gènesérine. En octobre 1933, la malade n'a toujours pas de règles, mais son aspect s'est modifié. Les poils commencent à apparaître aux aisselles; le poids a augmenté : 33 kilos 600.

Dans le courant de l'année 1934, le développement des caractères sexuels secondaires s'accroît, cependant les règles font toujours défaut et l'acrocyanose est toujours marquée. La malade remarque cependant une diminution de l'intensité de ses engelures, sur celles de l'année précédente.

Elle reçoit : de l'*extrait total hypophysaire* 0 gr. 20, 3 jours par semaine, des *injections de thymus* tous les 3 jours et 0 gr. 30 d'*extrait cortico-surrénal*.

Le 22 octobre 1934 : à 21 ans, la malade mesure 1 m. 45, pèse 40 kilos 900, la tension est à 10-6, l'état général est satisfaisant. En présence de ces modifications somatiques on fait une nouvelle tentative pour déclencher les règles : 6 piqûres d'*hormone gonadotrope* (20 Unités), une tous les 2 jours, suivies d'ingestion d'*extrait total ovarien*. Puis de nouveau, on fait alterner les injections d'*hormone gonadotrope* (20 Unités) et de *dihydrofolliculine* (1.000 Unités Internationales par injection).

Les règles n'apparaissent pas, bien que l'aspect ne soit plus enfantin.

L'état général est bon.

L'année suivante, à la même époque (10 octobre 1935), les règles n'étant toujours pas venues, on pratique une nouvelle série d'examen :

Glutathion, 86 %.

M.B., + 7 %.

ARON, Thyroïde : normale ou légèrement diminuée.

Ovaire : normal.

Interférométrie :

Hypophyse antérieure	5,8
Hypophyse postérieure	6,4
Ovaires	7,4
Surrénale corticale	9,2
Surrénale médullaire	7,0

En présence de ces résultats :

Poudre de thyroïde total, 0 gr. 05, 4 jours par semaine, pendant 2 semaines. Arrêt 8 jours, reprise 2 semaines.

Extrait total de surrénale : 10 jours par mois.

Injections de *benzoate de dihydrofolliculine* (50.000 Unités Internationales) trois en 15 jours, injections de cystéine.

Le 25 novembre, la malade, qui est à la campagne, envoie une lettre pour signaler qu'après la première piqûre de cystéine, elle a présenté de la température et des courbatures.

On lui demande de continuer la cystéine, d'arrêter le benzoate de dihydrofolliculine et de prendre 25 gouttes d'huile de foie de morue 15 jours par mois.

Le 28 décembre 1935, la malade a pour la première fois une ébauche de règles, quelques gouttes seulement, qui sont survenues 8 jours après la dernière injection de cystéine.

On lui fait alors suivre le traitement ci-après : 10 jours par mois d'*extrait surrénal exolysé* (0 gr. 10 par cuillerée à dessert) 2 cuillerées par jour; 8 jours par mois, 2 ampoules d'*extrait placentaire buvable*, 0 gr. 05 de *thyroïde* 4 jours par semaine.

Le 20 janvier 1936 : secondes règles assez importantes, qui durent 6 jours, précédées, pendant plusieurs jours, de douleurs dans le bas-ventre.

Traitement : suspendre la thyroïde.

10 jours par mois, *extrait surrénal*.

8 jours par mois, 1 ampoule d'*extrait placentaire buvable* (10 cc. = 50 gr. d'organe).

Cystéine tous les mois, 1 série.

17 février : troisièmes règles, d'abondance normale, qui durent 3 jours.

31 mars : la malade se sent mieux, plus équilibrée, beaucoup moins nerveuse; elle a de l'appétit, bien que son estomac soit encore un peu dilaté. Elle présente toujours des signes de fatigue, surtout le soir.

La tension artérielle est à 9-6 1/2; le reflexe oculo-cardiaque : 84-48-84.

Traitement : 10 jours par mois, *extrait placentaire buvable*.

10 jours par mois, *extrait surrénal*.

Cystéine.

6 juillet : la malade a suivi le traitement pendant trois périodes menstruelles. Les règles se sont répétées régulièrement et normalement.

Elle cesse tout traitement, ses règles apparaissent, mais cette fois beaucoup plus péniblement, avec de violentes douleurs dans le ventre et les reins, et d'une façon intermittente, s'arrêtent plusieurs heures et même un jour entier, pour reprendre ensuite.

On conseille alors de reprendre l'*extrait surrénal* pendant dix jours; l'*extrait placentaire* pendant 8 jours.

23 octobre : les règles ont été normales, sauf toutefois un retard de 10 à 15 jours. Avec le froid, les engelures ont réapparu.

Observation XVII :

Mlle M..., 21 ans, est vue pour la première fois le 5 février 1935.

Les premières règles ont apparu à l'âge de 14 ans; elles ont toujours été irrégulières, apparaissant tous les 3 à 4 mois. Quand elles surviennent, elles durent 8 à 10 jours et sont abondantes.

Depuis son enfance, la malade est extrêmement nerveuse, présentant un caractère instable, riant et pleurant sans raison, ayant de fréquentes colères, des phobies. Jamais la malade n'a présenté d'angoisse ni de palpitations.

Son hérédité mentale est chargée : mère très nerveuse, instable, une tante internée, un oncle suicidé.

L'examen montre une certaine pilosité, un estomac un peu dilaté, sans aucun trouble subjectif : la malade n'a pas maigri, elle présente de l'acné.

La tension artérielle est à 11-7.

Le reflexe oculo-cardiaque donne une vagotonie appréciable : 72-48-72.

Le métabolisme basal est abaissé : —15 %.

On institue chez cette malade, outre un traitement de l'acné, une thérapeutique composée de 0. gr. 05 de *thyroïde* 3 jours par semaine et 15 grs. d'*extrait placentaire buvable* par jour.

La malade est revue en mars; ses règles n'ont pas réapparu.
En avril, elle continue le même traitement.

Le 24 mai, les règles sont revenues, normales comme abondance et comme durée.

Observation XVIII : (Docteur Stévenin).

Mlle T..., 17 ans, consulte le 15 décembre 1932 pour une aménorrhée remontant à 5 mois.

La malade a été réglée à 12 ans, progressivement les règles se sont espacées.

L'examen ne révèle rien d'anormal.

A l'interrogatoire : entérite glaireuse et constipation.

Amaigrissement notable.

Le traitement institué : folliculine placentaire (extrait buvable, 25 cc. correspondant à 25 grs. d'organe frais) ne donne aucun résultat.

Premier juin 1934. — La malade n'a pas revu ses règles depuis 1932. On pratique une série d'examens qui donne les résultats suivants :

M.B. : — 7 %.

Aron : négatif.

Dosage de folliculine avec rates castrées : négatif.

Interférométrie :

Hypophyse antérieure 4,4

Hypophyse postérieure 3,6

Thyroïde 5,6

Ovaires 6,4

Surrénale médullaire 3,6

Traitement :

1° 6 injections intra-musculaires d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse (20 Unités), 1 tous les 2 jours.

2° A partir de la 4^{me} injection, pendant 10 jours, 3 pilules 3 fois par jour d'extrait ovarien total.

3° Après un arrêt de 10 jours, nouvelle série de 6 injections d'extrait de lobe antérieur.

4° Pendant 3 semaines, poudre de thyroïde 0 gr. 05 tous les 3 jours.

5° 6 injections d'1 cc. de benzoate de dihydrofolliculine (1.000 Unités Internationales) tous les 2 jours.

Le traitement est arrêté en juillet 1934.

Le 20 octobre 1934, la malade a eu ses règles le 13 octobre 1934.

On continue le traitement suivant :

Thyroïde 0 gr. 05, 3 jours par semaine, 2 séries.

Benzoate de dihydrofolliculine, par voie buccale : 15 gouttes, 2 fois par jour, 8 jours après les règles, pendant 8 jours. Les règles continuent à revenir à date fixe. Le traitement a été continué après plusieurs périodes menstruelles, puis abandonné et les règles ont apparu régulièrement tous les mois.

Observation XIX :

Mlle K... J., âgée de 20 ans, vient à la consultation en octobre 1928, pour aménorrhée.

Ses premières règles ont apparu à 13 ans. Depuis cette époque, elles n'ont jamais été très régulières, peu à peu elles se sont espacées. Il y a trois ans, la malade n'a vu ses règles que deux fois et depuis un an et demi elles n'ont pas réapparu. Elle a pris de l'extrait d'ovaire sans aucun résultat.

La malade se plaint de bouffées de chaleur par moments.

Son système pileux est assez développé.

Le corps thyroïde est un peu augmenté de volume, mais de consistance normale : le cou mesure 34 cm. à la hauteur de C4 et 34 cm. à la hauteur de C6.

Le pouls est à 72.

L'examen clinique, par ailleurs, ne révèle aucun trouble d'organe.

Un métabolisme basal pratiqué le 12 octobre, montre un chiffre au-dessous de la normale : — 20 %.

On institue chez cette malade le traitement suivant : injection de folliculine à raison de 10 unités par piqûre et par jour.

Le 22 octobre, on revoit la malade. Elle a reçu 6 injections de folliculine et ses règles n'ont pas réapparu.

Le 6 novembre, la malade en est à sa 18^{me} injection, sans avoir aucune modification du côté ovarien.

En décembre, on refait un métabolisme basal qui montre une légère insuffisance thyroïdienne : — 25 %.

On demande alors à la malade de prendre 0 gr. 10 de thyroïde 3 jours par semaine et pendant 3 semaines.

Le 6 février 1929, les règles apparaissent. Elles sont abondantes, non douloureuses et durent 6 jours. Quelques jours après les règles, les bouffées de chaleur réapparaissent, mais atténuées.

Le 16 mai, la malade revient; elle n'a eu ses règles que deux fois depuis le mois de février; les dernières étaient très diminuées en abondance et n'ont duré que 3 jours.

On augmente alors la dose de thyroïde et on lui fait prendre 0 gr. 20 trois fois par semaine, pendant 3 semaines. Au cours du traitement, on pratique un examen du métabolisme basal, qui se trouve cette fois légèrement augmenté : + 14 %.

Le 1^{er} juillet, 6 jours après l'arrêt du traitement, la malade a eu ses règles, qui ont duré 5 jours, d'abondance normale et s'accompagnant de quelques douleurs abdominales. Une quinzaine de jours avant, elle avait présenté des douleurs au niveau des seins, qui se sont reproduites après les règles, avec plus d'intensité, allant jusqu'à réveiller la malade la nuit.

Le 10 juillet, on fait à nouveau un métabolisme basal, la malade ayant cessé la thyroïde depuis 14 jours. Il montre un chiffre qui est revenu au-dessous de la normale : — 12 %.

En août et septembre, la thyroïde est continuée et les règles réapparaissent aux dates normales.

Observation XX :

A... M..., 23 ans.

Malade très bien portante, très bien réglée, sans antécédents personnels ou héréditaires, présente brusquement de l'aménorrhée en février 1935.

Sans traitement jusqu'en juillet de cette même année, elle accuse peu à peu des céphalées augmentant de violence, des douleurs articulaires, une tendance à la somnolence presque continue, une fatigue musculaire invincible.

En même temps, elle constate un développement anormal des mains et des pieds.

L'examen révèle seulement de l'hypotension : 9-8, avec assourdissement des bruits cardiaques.

La radiographie de la selle turcique indique un élargissement appréciable.

La malade soumise à la *diathermie hypophysaire* à faible

dose (15 séances) manifeste rapidement une amélioration de son état général.

L'aménorrhée persiste.

La malade reçoit 12 piqûres d'extrait placentaire injectable (2 cc. correspondant à 2 grs. d'organe) 1 piqûre quotidienne.

Après 15 jours de repos, une nouvelle série de diathermie hypophysaire est suivie d'une nouvelle série de 10 *injections d'extrait placentaire*.

Les règles surviennent très brèves (24 heures) et très peu abondantes pendant la seconde période de repos. Le mois suivant, la malade ne reçoit que 12 piqûres (sans diathermie).

Les règles reviennent au bout de 42 jours et durent 3 jours.

Un séjour au bord de la mer coïncidant avec un arrêt du traitement fait à nouveau disparaître les règles (sans céphalées, sans somnolence).

La malade revient 4 mois après cette nouvelle aménorrhée.

On combine alors : *diathermie hypophysaire et extrait placentaire injectable* (12 séances, 12 piqûres). Les règles réapparaissent 7 jours après la cessation de ces traitements.

Observation XXI :

Mlle V..., 23 ans.

Consulte le 23 mars 1931 parce qu'elle est mal réglée. Ses premières règles sont survenues à l'âge de 15 ans, mais depuis elles ont toujours été irrégulières, environ tous les deux mois.

La malade se plaint, en outre, de fatigue depuis l'âge de 16 ans. Elle aurait perdu 3 kilos en trois mois; elle est très nerveuse, présente de fréquentes insomnies et des palpitations.

L'examen montre un état général un peu déficient, un estomac dilaté. Le métabolisme basal est normal.

On institue un traitement du tube digestif et du système nerveux : régime alimentaire, solution de Hayem, sédatifs nervins, phosphore et on lui donne de l'extrait ovarien.

Le 11 mai, les règles sont un peu plus régulières.

Le 8 décembre, la malade a continué de maigrir bien que le traitement des troubles gastriques et du système nerveux ait été maintenu.

Pendant l'année 1932, le traitement a été poursuivi avec amélioration de l'état général, des troubles digestifs et nerveux. Le

poids a augmenté, les règles sont encore irrégulières, survenant tous les deux mois.

En 1933, on prescrit de l'*extrait placentaire* buvable, sans grand résultat.

En juillet : règles sans traitement.

En août : règles régulières, mais douloureuses.

En septembre : pas de règles. 10 jours après la date présumée de celles-ci, la malade prend des cachets de *lobe antérieur d'hypophyse*. Les règles surviennent le 21 septembre, après le 2^{me} cachet, et durent 6 jours.

La malade reprend du lobe antérieur d'hypophyse à partir du 11 novembre, mais les règles n'apparaissent pas.

On lui fait alors, en décembre, une série d'injections de lobe antérieur d'hypophyse. Les règles suivent la 6^{me} injection.

En janvier 1934, la malade fait une série d'injections de folliculine, 6 jours après les règles. Le 21 janvier, date présumée de la menstruation. La malade ressent un grand malaise, est très nerveuse, fatiguée et présente de l'insomnie.

La tension artérielle est à 9 1/2-7. Son réflexe oculo-cardiaque montre une vagotonie très marquée : 72— suspension du pouls— 72. On prescrit de la genatropine, 1 injection d'*extrait cortico-surrénal* 2 fois par semaine, de nouvelles injections de folliculine.

Le 27 février 1934 : l'état général est plus satisfaisant, la malade se sent moins fatiguée. Les règles sont revenues après la 5^{me} injection de folliculine.

Le 30 avril : ce même traitement a été continué; les règles sont revenues le 21 mars, mais non à la date suivante, malgré les injections de folliculine et d'*extrait cortico-surrénal*.

La tension artérielle est toujours à 9 1/2-6.

On ajoute à la médication des injections de lobe antérieur d'hypophyse.

La malade constate que ces dernières injections sont plus actives vis-à-vis de l'aménorrhée, mais que la folliculine supprimait davantage les douleurs.

Après un traitement prolongé de lobe antérieur d'hypophyse, de folliculine et d'*extrait cortico-surrénal*, les règles sont régulées, d'abondance normale, non douloureuses.

La tension artérielle reste cependant toujours à 9 1/2-6.

En 1935, le même traitement a été continué, mais on remplace la folliculine par des séries de *cystéine*.

En avril 1935, l'état général est satisfaisant, mais malgré le traitement surrénalien, la tension artérielle est à 9-7 et l'examen ergographique est nettement diminué. Les règles se sont reproduites avec régularité, normales en quantité et en durée.

Observation XXII :

Mlle C..., 19 ans, consulte en janvier 1934 pour troubles des règles.

Ses premières règles sont survenues à l'âge de 15 ans. Le flux est abondant, dure 5 jours, mais n'a jamais été régulières dans son apparition, (arrêts fréquents de deux mois).

La malade se plaint de bouffées de chaleur, de frilosité des extrémités, surtout marquée aux jambes. En outre, elle a grossi énormément depuis sa puberté : elle a passé en 4 ans, de 46 kilos à 74 kilos. A cette obésité correspond une certaine lenteur intellectuelle.

Dans ses antécédents, on note :

Une méningite cérébro-spinale à 3 ans.

De fréquentes bronchites depuis l'âge de 5 ans.

Une pleurésie sèche à 16 ans.

Sa mère est morte à 41 ans, des suites d'opération de fibrome.

Son père est mort à 52 ans, de tuberculose aiguë.

Elle a trois frères et une sœur qui ont présenté une tuberculose pulmonaire.

L'examen révèle une acrocyanose marquée au niveau des mains, une légère exophtalmie gauche, qui serait plus accentuée par moment, un petit goitre : le cou mesure 34 cm. au niveau de C⁴ et 37 cm. au niveau de C⁶.

La malade n'a pas de tremblement des mains, elle ne présente pas d'insomnie, son appétit est excellent, elle n'a ni diarrhée ni constipation.

L'examen du cœur est normal, le pouls est un peu accéléré : 92; la tension artérielle est à 12-8.

L'examen du poumon ne révèle aucun bruit adventice; la malade, d'ailleurs, ne tousse pas.

Les réflexes rotuliens et achiliens sont normaux.

Les pupilles réagissent bien à la lumière.

On pratique le 12 janvier un métabolisme basal qui est absolument normal : $+ 0,7 \%$ et on procède à des mensurations qui donnent :

Au niveau du thorax : 0,77.
des cuisses : 0,58.
de l'ombilic : 0,95.
de l'aîne : 0,68.

On institue le traitement suivant :

1 ampoule par semaine de *sérum activé de génisse*.

Le 1^{er} février 1934, l'état général est amélioré, la malade ne présente plus de bouffées de chaleur, elle a maigri de 5 kilos en 3 semaines.

On fait continuer le même traitement à la dose de 2 ampoules par semaine.

Le 15 février, le poids est à 68 kilos; quelques bouffées de chaleur ont réapparu; les règles ne sont pas survenues.

La malade prend 6 ampoules par semaine.

Le 22 février : le poids est stationnaire, mais les règles ont apparu, normales comme abondance et comme durée. L'état général est bon.

La malade est revue le 14 juin 1934; elle a maigri de plus de 6 kilos et pèse actuellement 61 kilos 750. Les différentes mensurations donnent :

Thorax : 0,70.
Cuisses : 0,54.
Ombilic : 0,86.
Aîne : 0,61.

Le métabolisme basal est normal.

Les règles sont survenues régulièrement chaque mois.

La malade note une disparition complète de tous ses troubles subjectifs.

CONCLUSIONS

Cette brève étude des aménorrhées endocriniennes permet de faire les constatations suivantes :

a) L'aménorrhée est un phénomène complexe, un état pathologique traduisant des lésions glandulaires diverses.

L'aménorrhée ne relève pas toujours du seul dysfonctionnement ovarien.

b) Des tests biologiques permettent actuellement de mettre en évidence le dysfonctionnement de certaines glandes endocrines.

En présence de toute aménorrhée, avant tout essai thérapeutique, il importe de déterminer quelle ou quelles lésions : ovariennes, hypophysaires, thyroïdiennes, etc... ont présidé à son établissement.

Mais l'expérimentation physiologique doit être transportée avec prudence en clinique humaine.

L'oestrus chez l'animal ne constitue pas un phénomène identique à la menstruation chez la femme.

c) La réponse à la thérapeutique demeure un des tests les plus certains.

A côté des lésions vérifiables, l'inhibition d'une sécrétion glandulaire modifie par synergie les sécrétions d'une autre glande dont nous ne savons encore déceler le trouble fonctionnel.

La médication sans cesse enrichie soit par la découverte et l'isolement de certaines hormones, soit par l'établissement de nouvelles fonctions glandulaires, doit être souple et variée.

Tantôt, dans des cas précis, elle fera appel à une hormone pure (folliculine, lobe antérieur), ou à l'action combinée de ces hormones.

Tantôt, devant la nécessité de stimuler plusieurs fonctions d'une glande ou plusieurs glandes, à un extrait glandulaire total (extrait ovarien, extrait placentaire, extrait testiculaire, etc...), ou à l'action simultanée de plusieurs extraits (extraits placentaire et testiculaire, extraits thyroïdien et testiculaire, etc...).

d) Il est possible de diminuer considérablement le nombre des états d'aménorrhée. Cependant, certains mécanismes intimes des endocrines nous échappent encore, qui sont peut-être responsables des aménorrhées irréductibles.

VU :

Le Doyen,

G. ROUSSY.

VU :

Le Président,

M. LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (E.). — Menstruations. (*The Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1935).
- ANTOGNETTI (R.) et GEROLIA (F.). — Comportement de la folliculinurie périodique dans les aménorrhés. (*Endocrin. e patol. cost.*, 1935). (*Rev. Franç. d'Endocr.*, 1935).
- ARON (M.) et BENOIT (J.). — Action antagoniste de la thyro-stimuline préhypophysaire et de la folliculine ovarienne sur le fonctionnement thyroïdien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932).
- ARON (M.). — Histologie et physiologie de l'ovaire. (*Rev. Franç. d'Endocr.*, 1935).
- ARON (M.). — Les corrélations entre les glandes endocrines hormogènes. (*Strasbourg Médical*, 1935).
- ARTHUS (A.) et MALAN (J.). — A propos du test de kératinisation chez la rate castrée soumise aux injections de folliculine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936).
- BORRAS (P.). — Ovulation et menstruation. (*La Gynécologie*, 1936).
- BOUIN (P.). — La ponte folliculaire et le corps jaune périodique. (*Strasbourg Médical*, 1935).
- CALATRONI (C.-J.). — Accoutumance de l'ovaire à l'action prolongée de la folliculine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934).
- CORNER. — Action des hormones ovariennes sur le cycle menstruel de la guenon. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1935).
- FAIRLIE. — Hormones ovariennes et hypophysaires. (*The Brit. Med. Journ.*, 1935).
- FALLS-LACKNER (J.-E.) et KROHN (L.). — Action de la progestine et des substances oestrogènes sur les contractions de l'utérus humain. (*The Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1936).
- GAYET (R.). — Sur les corrélations existantes entre l'utérus et les glandes productrices d'hormones sexuelles. (*Physiologie appliquée*, 1935).
- GAYET (R.). — Sur la fonction endocrine attribuable à l'utérus. (*Rev. Prat. Biol. appliquée*, 1935).
- KAUFMANN. — Le traitement de l'aménorrhée avec de fortes doses d'hormones ovariennes. (*Klin. Woch.*, 1933).
- KREISS (J.). — Hormones sexuelles et menstruation. (*Le Médecin d'Alsace et de Lorraine*, 1935).

- LABHARDT. — L'hypofonction ovarienne. (*La Gynécologie*, 1935).
- LAPORTE. — Ovaire et surrénale. (*Ann. Ther. Biol.*, 1933-1934).
- LAROCHE (Guy) et MEURS-BLATTER (L.). — Traitement médical de l'insuffisance ovarienne. (3^e Congr. Franç. de Gynéc., 1935).
- LEREBoullet. — Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitale. (*Pédiatrie pratique*, 1936).
- LEVENT. — Hormones ovariennes. (*Gaz. des Hôpitaux*, 1936).
- LÉVY (L.). — Action réciproque des ovaires et du corps thyroïde. (3^e Congr. de Gynéc., 1935).
- LIPSCHÜTZ (A.). — Phase folliculaire ovarienne et phase vaginale oestrale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932).
- LOESER (A.). — La fonction hormonale de l'ovaire et la détermination des doses d'hormones ovariennes provoquant la menstruation. (*Rev. Franç. d'Endocr.*, 1935).
- MAVROMATI (L.). — L'influence de l'utérus sur la sécrétion folliculaire de l'ovaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932).
- MOINSON (L.). — Cycle Cataménial. (*Journ. de Médecine de Paris*, 1935).
- NOVAK (E.). — *The Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1930.
- PARHON (C.-I.), PARHON-STEFANESCU (C.) et ORNSTEIN (I.). — Sur le rôle du cholestérol dans l'antagonisme thyro-ovarien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936).
- PREISSECKER (E.). — Les hormones et leurs relations avec la gynécologie. (*Wiener Klin. Woch.*, 1935).
- RAYNAUD (R.). — Sur l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes. (*Rev. Franç. d'Endocr.*, 1934).
- RIVOIRE (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie. (1935).
- SÉGUY et SIMONNET (H.). — Recherches de signes directs d'ovulation chez la femme. (*Gyn. et Obst.*, 1933).
- SIMONNET et BRANDWEIN. — Folliculine, insuffisance ovarienne et stérilité. (*Rev. Franç. d'Endocr.*, 1935).
- VIGNES (H.). — Les troubles de la ménopause. (*Presse Méd.*, 1933).
- WEIL (M.-P.). — La fonction génitale de la femme. (*La Médecine Internationale*, 1935).
- ZONDEK (B.). — Inhibition de la menstruation par l'hormone folliculaire. (*Wiener Klin. Woch.*, 1936).
- ZONDEK (B.). — Action inhibitrice de l'hormone folliculaire sur le lobe antérieur de l'hypophyse. (*The Lancet*, 1936).

THYROÏDE ET OVAIRE

- AMILIBIA (E. de), MENDIZABAL (M.) et BOTELLA-LLUSIA (J.). — Hormone ovarienne et fonction thyroïdienne. (*Klin. Woch.*, 1936).
- BENAZZI (M.). — Interrelation entre l'ovaire et la thyroïde. (*Monit. Zool. ital.*, 1933).
- BLONDIN (S.). — Thyréotoxicoses et troubles génitaux. (*La Médecine*, 1936).
- ENGELHARDT (E.). — Sur l'action antagoniste de l'hormone thyroïdienne vis-à-vis de l'hormone du corps jaune et de l'hormone folliculaire vis-à-vis de l'utérus gravide. (*Münch. Med. Woch.*, 1935).
- HALPERN (L.). — Disparition d'une exophtalmie par opothérapie ovarienne. (*Med. Klin.*, 1933).
- JEANNENEY. — Hyperthyroïdie de la ménopause. (*Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux*, 1932).
- KARP (L.) et KOSTKIEWICZ (B.). — Le goitre colloïde expérimental après l'injection de folliculine. (*Polska Gaz. Lekarska*, 1934).
- LOESER (A.). — Thyroïde et ovaire. (*Klin. Woch.*, 1935).
- MÜLLER (C.). — Démonstration de l'hormone thyroïdienne dans le sang des femmes, au cours des règles et de la grossesse. (*Archiv. f. Gynäk.*, 1933).
- MÜLLER (C.). — La présence d'hormone thyroïdienne dans le sang chez les femmes pendant la menstruation et pendant la gestation. (*Archiv. f. Gynäk.*, 1933).
- MURREY (R.) et PLUMMER (W.). — Le traitement du goitre compliquant la grossesse. (*The Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1931).
- NAKAMURA (U.). — Le cycle sexuel et la thyroïde. (*Jap. J. Obst.*, 1933).
- ROSENKRANTZ (K.-D.). — La thyroïde dans la ménopause. (*Endokrinologie*, 1935).
- SCOWEN (E.-S.) et SPENCE (A.-W.). — Effets de l'administration prolongée d'un extrait du lobe antérieur de l'hypophyse sur la thyroïde des cobayes. (*The British Med. Journ.*, 1934).
- STEVENS (N.-C.). — Thyroïde et céphalée de la ménopause. (*New England Journ. Med.*, 1929).
- TADDEI (A.). — Modifications gravidiques de la thyroïde par greffes de placenta. (*Rev. Franç. d'Endocr.*, 1936).
- VIGNES (H.). — Troubles menstruels d'origine thyroïdienne. (*Progrès Méd.*, 1935).
- VIGNES (H.). — La thyroïde et les fonctions sexuelles. (*L'Hormone*, 1935).

SURRÉNALE ET OVAIRE

- ATWELL (W.-J.). — Analyse expérimentale des relations possibles entre les hormones génitales, hypophysaires et surrénales. (*Endocrinology*, 1932).
- BOISSEZON (P. de). — La corticale surrénale du cobaye et ses modifications après injection d'urine de femme enceinte. (*Bull. d'Histol. appl.*, 1936).
- BROSTER (L.). — Le syndrome surréno-génital. (*The Lancet*, 1934).
- CONNOR (C.-L.). — Effets des extraits corticaux sur les organes sexuels des animaux. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1931).
- COREY (E.-L.) et BRITTON (S.-W.). — Cycle oestral et glandes surrénales. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1933).
- COREY (E.-L.). — Action de l'extrait cortical sur le cycle oestral du rat. (*Amer. Journ. Physiol.*, 1933).
- COREY (E.-L.) et BRITTON (S.-W.). — Le cycle oestral et les glandes surrénales. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1933).
- KAPLAN (S.). — Hormones surrénales et système génital. (*Endokrinologie*, 1932).
- LAUNOY (L.). — Observations complémentaires relatives à l'étude de l'action de l'adrénaline sur la corne utérine isolée du cobaye infantile, en présence d'hormone post-hypophysaire. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934).
- MARTIN (S.-J.). — Action de la surrénalectomie complète sur le cycle menstruel du rat blanc. Relations surréno-pituitaires. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1932).
- MIGLIAVACCA (A.). — L'hormone hydrosoluble cortico-surrénale. Ses rapports avec la sphère génitale. (*Fol. Gynac.*, Genova, 1932).
- MIGLIAVACCA (A.). — Sur la présence de l'hormone lutéinisante dans l'écorce surrénale. (*Arch. Intern. Physiol.*, 1933).
- OGAWA (I.). — Recherche expérimentale sur la stérilité hormonale, en particulier sur l'action des glandes surrénales sur les fonctions génitales. (*Japan Journ. of Obst. and Gyn.*, 1931).
- RIVOIRE (R.). — Les corrélations hypophysoendocriniennes: IV. Hypophyse et surrénale. (*Presse Méd.*, 1935).

THYMUS ET OVAIRE

- ALONGLE (M.). — Sur le synergisme de l'hormone hypophysaire et de l'hormone thymique. (*C. R. Acad. Sc.*, 1931).
- ANDERSEN et DOROTHY (H.). — Etude de la physiologie de la reproduction. Effet de la thymectomie et de la saison sur l'âge et le poids du rat femelle à la puberté. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1932).
- ARTHUS (A.), LOURAU (M.), SILVESTRE DE SACY (G.). — Sur l'action des extraits thymo-orchitiques chez l'animal. (*Ann. Ther. Biol.*, 1934-1935).
- ARTHUS (A.), DEJUST (S.). — Association opothérapique thymo-orchitique. (*Conc. Méd.*, 1936).
- DANEFF (G.). — Quelques observations sur l'effet des extraits thymiques sur l'utérus. (*Zent. f. Gynäk.*, 1931).
- EVANS (H.-M.) et SIMPSON (M.-E.). — Réduction du thymus par les hormones gonadotropes. (*Anat. Record*, 1934).
- JOLLY (J.) et LIEURE (C.). — Influence de la castration sur l'involution du thymus. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929).
- JOLLY (J.) et LIEURE (C.). — Influence de la gestation sur le thymus. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930).
- KLEIN (F.). — Action de l'urine de gestante et du prolan sur le thymus. (*Cas. lék. česk.*, 1935).
- LEREBoullet (P.) et Gournay. — Action des extraits thymiques sur le développement des organes génitaux. (*Soc. Péd. Paris*, juillet 1927).
- LEREBoullet (P.). — Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitale. (*C. R. Soc. Méd. Paris*, 1935).
- LEREBoullet (P.). — Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitale. (*La Pédiatrie pratique*, 1936).
- MUTO CHIJE. — Relation entre le thymus et les glandes sexuelles. (*Trans. Jap. Path. Soc.*, 1931).

HORMONES PLACENTAIRES

- ARON (M.). — Sur l'imperméabilité du placenta à la substance préhypophysaire active sur la glande thyroïde. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930).
- BOURG (R.). — Action de l'extrait aqueux de placenta sur les tractus génitaux du rat impubère mâle et femelle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930).
- CAMPBELL (A.-D.) et COLLIP (J.-B.). — Usage clinique de l'hormone produisant l'oestrus. (*Canad. Med. Ass. Journ.*, 1930).
- CAMPBELL (A.-D.) et COLLIP (J.-B.). — Notes cliniques sur certains extraits placentaires. (*The Brit. Med. Journ.*, 1930).

- CAMPBELL. — Nouvelles études sur l'hormone semblable à l'hormone pré-antérieur de l'hypophyse. (*The Lancet* (1932).
- COLLIP (J.-B.). — L'hormone du placenta analogue à l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse. (*Canad. Med. Ass. Journ.*, 1931).
- COLLIP (J.-B.). — Hormone placentaire stimulant l'ovaire. (*Nature*, 1930).
- COLLIP (J.-B.). — Observations sur l'hormone placentaire stimulant l'ovaire. (*Canad. Med. Ass. Journ.*, 1930).
- COLLIP (J.-B.). — Hormones placentaires. (*The Brit. Med. Journ.*, 1930).
- COLLIP (J.-B.) et THOMPSON (D.-L.). — Hormones placentaires. (*Endocrinology*, 1931).
- COLLIP (J.-B.), BROWNE (J.-S.-L.) et THOMSON (D.-L.). — L'emmenine et les substances oestrogénétiques. (*Journ. Biol. Chem.*, 1932).
- COLLIP (J.-B.). — Relation de l'emmenine avec les autres substances oestrogènes. (*Proc. of 14^e Intern. Congress of Physiol. Endocrinology*, 1933).
- COLLIP (J.-B.). — Oestrus. Relation entre le principe actif placentaire et ceux du lobe antérieur, trouvé dans le sang et l'urine de la femme gravide. (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 1933).
- COLLIP (J.-B.). — Nature chimique de l'emmenine. (*Endocrinology*, 1934).
- FELLNER (O.-O.). — L'hormone de l'ovaire et celle du placenta présentent-elles une plus grande activité que celle du lobe antérieur de l'hypophyse ? (*Klin. Woch.*, 1930).
- KLEIN (M.). — Réactions de l'ovaire à des injections de placenta. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929).
- KLEIN (M.). — La substance du placenta, qui est active sur l'ovaire, est-elle de l'hormone préhypophysaire ? (*C. R. Soc. Biol.*, 1929).
- OTSUKA (Y.). — Hormones placentaires. (*Trans. Japan Path. Soc.*, 1932).
- PHILIPP (E.). — Présence de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse dans le placenta. (*Zent. f. Gynäk.*, 1930).
- SEITZ (L.). — Le placenta considéré comme une glande à sécrétion interne; son action biologique sur l'organisme féminin. (*Münch. Med. Woch.*, 1931).
- SKOWROU (S.) et SKARZYNSKI (B.). — Le passage de l'hormone folliculaire à travers le placenta du lapin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933).
- WISLANSKI (C.). — Les hormones placentaires. (*Polska Gaz. Lekarska*, 1929).

HORMONES AMBOSEXUELLES

- BECK (E.) et SCHMITZ (G.). — Traitement par l'hormone sexuelle femelle de la schizophrénie masculine. (*Deut. Med. Woch.*, 1936).
- BODECHTEL. — Le traitement des troubles de la miction par l'hormone sexuelle masculine. (*Münch. Med. Woch.*, 1935).
- COURRIER (R.) et COHEN-SOLAL (G.). — L'utricule prostatique chez le cobaye soumis à la folliculinisation. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936).
- DANTCHAKOFF (V.). — Sur le sort définitif d'une femelle par induction hormonale. (*C. R. Acad. Sc.*, 1936).
- DINGEMANSE (E.) et BORCHARDT (H.). — Influence du traitement par la menformone sur l'excrétion d'hormone mâle dans l'urine. (*Acta Brev. neerl. Phys.*, 1935).
- DROUIN (H.). — La carence sexuelle féminine et sa thérapeutique. (*Rev. Intern. de Méd. et de Chir.*, 1928).
- FAYET (J.). — Sur l'action thérapeutique des extraits placentaire et orchitique. (*Thèse Paris*, 1933).
- HUMBERT. — Manifestations psychopathiques et troubles de la nutrition chez les jeunes filles. Leur traitement opothérapique. (*Bull. Méd.*, 1925).
- LÉGER (N.). — La chlorose et son traitement. (*Thèse Bordeaux*, 1901).
- LOTZE (H.). — Extraits testiculaires et stérilisation temporaire chez l'animal femelle. (*Arch. f. Frauenk. u. Konstit. Forsch.*, 1931).
- LYONS (W.-R.) et PENCHARZ (R.-J.). — Réaction de la glande mammaire d'un cobaye mâle normal et hypophysectomisé vis-à-vis de l'hormone femelle. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1936).
- PASCHKIS (K.) et SCHWONER (A.). — Action non spécifique de l'hormone sexuelle mâle sur le métabolisme de la créatine. (*Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1936).
- PETTERSSON (W.). — Traitement endocrinien avec des substances germinatives hétéro-sexuelles. (*Arch. f. Frauenk. u. Konstit. Forsch.*, 1932).
- PETTERSSON (W.). — Considérations biologiques sur la thérapie « paradoxale » des glandes sexuelles. (*Deut. Med. Woch.*, 1936).
- POULAIN (O.). — Action de l'opothérapie testiculaire dans les affections gynécologiques. (*Progrès Méd.*, 1933).
- ROBIN (G.). — Du traitement de quelques psychoses et psychonévroses par l'opothérapie spermatogénétique. (*La Clinique*, 1928).
- SAKAMOTO (M.). — Action du sperme sur l'ovaire et l'utérus d'une souris infantile. (*Folia. Endoc. Japon*, 1936).

- STEIN (R.-O.). — Hypertrophie du sein et obésité concomitante chez des adolescents traités par le progynon. (*Soc. Méd. de Vienne*, 1936).
- THOORIS (A.). — Trois applications cliniquement différentes de l'opothérapie spermatogénétique: résultats. (*Progrès Médical*, 1930).
- TOULOUSE, SCHIFF et SIMONNET. — Troubles psychosexuels chez l'homme et substance féminine. (*C. R. Soc. Médico-Psychol.*, 1935).
- WOLFF (Et.). — La double action — masculinisante et féminisante — de l'androstérone sur le tractus génital des embryons de poulet. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936).
- WOLFF (Et.) et GINGLINGER (A.). — Sur l'action oestrogène de l'androstérone. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936).
-

IMPRESSIONS BLONDEL LA ROUGERY

Société Anonyme

PARIS (9^e) - 7, RUE SAINT-LAZARE - PARIS (9^e)
